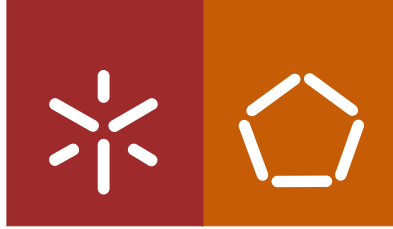




Universidade do Minho
Escola de Engenharia

Liliana Filipa Costa Maia

**Automatização e otimização das análises
multimodalidade de Ressonância Magnética
Estrutural (Volumetria) e Tensor de Difusão**



Universidade do Minho

Escola de Engenharia

Liliana Filipa Costa Maia

**Automatização e otimização das análises
multimodalidade de Ressonância Magnética
Estrutural (Volumetria) e Tensor de Difusão**

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Trabalho realizado sob a orientação do
Professor Doutor Victor Manuel Rodrigues Alves
e coorientação do
Mestre José Miguel Montenegro Soares

Outubro de 2012

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE;

Universidade do Minho, ____/____/____

Assinatura: _____

Agradecimentos

O trabalho apresentado nesta dissertação apesar de individual não seria possível sem ajuda e apoio de algumas pessoas que contribuíram para que esta dissertação de mestrado fosse elaborada com a melhor qualidade alcançável.

O meu agradecimento ao professor Doutor Victor Alves por me ter aceitado como orientanda, pelo apoio, opiniões essenciais, sugestões e correções pertinentes que fizeram que fossem atingidas as metas propostas.

Ao José Miguel Soares, um grande obrigado, pelo apoio e orientação que me foi concedendo. E, essencialmente, agradeço-lhe pelo tempo dispensado na introdução ao tema, na escuta das dúvidas, na troca de opiniões e nas correções prestadas.

Ao Paulo Marques agradeço pelo tempo dispensado nos esclarecimentos relativos à aplicação e pelo apoio despendido na parte técnica.

A minha gratidão a todos os elementos do laboratório IBIME, na Universidade Politécnica de Valência, que apesar de não me acompanharem durante a elaboração deste trabalho, me ajudaram a perceber que o desconhecido não é mau e me plantaram o gosto pela imagiologia.

Aos elementos que fui encontrando no ICVS, essencialmente em Neurociências, obrigado pela companhia e pela integração.

A todos os combonianos, pelos momentos de alegria e fé que me fizeram ganhar forças para todas as etapas tanto deste trabalho como em toda a minha vida académica, obrigado por tudo.

Aos meus amigos, que de certeza serão pessoas que não esquecerei, me acompanharam em todas as fases, criticando e valorizando, a vós, só tenho a dizer: *“Tu serás sempre meu amigo. Terás vontade de rir comigo. E abrirás a janela à toa, por gosto...”* (In *O Príncipezinho*, Saint Exupéry), obrigado.

Por último, mas talvez o mais importante, um agradecimento profundo à minha família, em especial, aos meus pais pelo esforço que tiveram e pela ajuda que me deram e ao meu irmão por me obrigar a aperfeiçoar cada vez mais.

Automatização e otimização das análises multimodalidade de Ressonância Magnética
Estrutural (Volumetria) e Tensor de Difusão

Palavras – chave *BrainCat*, DTI, MRI, Multimodalidade

Resumo Cada vez mais a relação entre as tecnologias da informação e a saúde se estreitam. Concretamente, na neuroimagiologia, essa ligação tem vindo a tornar-se cada vez mais importante principalmente após o surgimento da imagem de Ressonância Magnética (MRI – *Magnetic Resonance Imaging*).

Com o desenvolvimento da tecnologia, para além das aquisições MRI convencionais, surgiram outras técnicas como a aquisição de imagens de tensor de difusão (DTI – *Diffusion Tensor Imaging*) e da MRI funcional (fMRI). Estas técnicas permitem a obtenção de uma imagem interior do corpo. Um dos órgãos mais estudados com estas imagens é o cérebro, que é alvo de vários estudos mas que devido à sua complexidade ainda é bastante desconhecido. Enquanto que com a MRI estrutural pode-se efetuar uma análise volumétrica às diferentes estruturas do cérebro, com a DTI é possível verificar a integridade da substância branca através das fibras virtualmente criadas que representam o movimento das moléculas de água. Vários estudos referem os benefícios de uma análise multimodal com estas duas técnicas.

Para tratamento e análise destas imagens é necessário uma gestão de várias aplicações informáticas que processam os dados e corregistam as imagens de forma automática. Um dos grandes desafios consta, não só na utilização individual de cada ferramenta na qual é exigido algum conhecimento técnico, como na combinação das várias aplicações que apresentam os dados resultantes em diferentes formatos.

Uma solução passa pela pesquisa e definição de fluxos de trabalho para que exista uma abordagem simples dos procedimentos a ter com as várias ferramentas e da sua combinação com outras. No entanto, esta solução não impedirá o gasto de recursos de tempo e o trabalho moroso de um estudo que contenha vários sujeitos.

Assim, neste trabalho, para além de serem apresentados os vários fluxos de trabalho possíveis para análise multimodal, será exposto um módulo automatizado que será inserido numa aplicação de multimodalidade já existente: *BrainCat*.

A presente dissertação apresenta um meio de facilitar as análises multimodais para que a qualidade quer a nível de investigação científica quer a nível dos diagnósticos clínicos aumente.

Optimization and automatization of Structural MRI (Volumetry) and DTI multimodality analysis

Key Words *BrainCat*, DTI, MRI, multimodality, volumetry

Abstract Currently, the relationship between information technology and health has been increasingly stronger. In the neuroimaging area, this connection has become increasingly important mainly after the emerging of Magnetic Resonance Imaging (MRI).

With technology development, in addition to conventional MRI acquisitions, other techniques have arisen: Diffusion Tensor Imaging (DTI) and functional MRI (fMRI). These techniques allow the capture of an inside body image. One of the most studied organs is the brain which is the target of several studies. However, due to its complexity, it still has much to reveal. On the one hand, with structural MRI it is possible to analyze different volumes and structures of the brain. On the other hand, with DTI, it is possible to verify the integrity of the white matter through the fibers virtually created that represent the motion of water molecules. Several research papers report the benefits of a multimodal analysis that combine these two techniques.

For imaging processing and analyzing, the management of the various informatic tools is needed in data processing and imaging co-registration. Some challenges are associated with the use of individual tools that require some technical knowledge. The combination of the various applications returns data with different formats.

One solution involves the research and definition of existing workflows for a simple approach about the procedures required with various tools and their combination. However, this solution does not prevent the wasting of time resources and the hardly work of a multiple subjects study.

This work presents not only various possible workflows for multimodal analysis but also it exposes an automated module that will be inserted into existing application multimodality:

BrainCat.

This dissertation presents a way to facilitate multimodal analysis to improve the quality, both in scientific research and in clinical diagnoses.

Índice

<i>Agradecimentos</i>	<i>iii</i>
<i>Resumo.....</i>	<i>v</i>
<i>Abstract</i>	<i>vii</i>
<i>Índice</i>	<i>ix</i>
<i>Lista de Figuras.....</i>	<i>xi</i>
<i>Lista de Tabelas.....</i>	<i>xiii</i>
<i>Notação e Terminologia.....</i>	<i>xv</i>
<i>Glossário.....</i>	<i>xvii</i>
Capítulo 1 <i>Introdução</i>	<i>1</i>
1.1 Enquadramento	3
1.2 Objetivos.....	5
1.3 Materiais e Métodos	6
1.4 Organização do Documento.....	7
Capítulo 2 <i>Imagem de Ressonância Magnética</i>	<i>9</i>
2.1 Base Física da MRI.....	10
2.2 Construção 3D das Imagens.....	13
2.3 MRI Estrutural (Volumetria).....	15
2.4 Aplicações Clínicas da Volumetria	17
2.5 Aplicações Informáticas da Volumetria	18
Capítulo 3 <i>Imagem por Tensor de Difusão</i>	<i>25</i>
3.1 Difusão.....	26
3.2 Anisotropia	28
3.3 Tensor de Difusão e Tratografia	29
3.4 Aplicações Clínicas da DTI.....	31
3.5 Aplicações Informáticas da DTI.....	32

Capítulo 4	<i>Multimodalidade e Corregisto</i>	39
4.1	Fluxos de Processamento	42
4.2	FSL, Diffusion Toolkit e TrackVis	43
4.2.1	Diffusion Toolkit e TrackVis	44
4.2.2	Análise pelo FreeSurfer/FSL	45
4.2.3	Análise pelo TrackVis	46
4.3	DTIPrep, Slicer e MatLab	47
4.3.1	Utilização da DTIPrep	47
4.3.2	Corregisto e tratografia com Slicer	48
4.3.3	Cálculo das métricas	54
4.4	Gtract, Slicer e DTI Fiber Tracts Statistics	55
4.4.1	Processamento e estatísticas	55
4.4.2	Cálculo das estatísticas das fibras	56
Capítulo 5	<i>BrainCat</i>	59
5.1	Escolha do fluxo	60
5.2	Organização do <i>BrainCat</i>	63
5.3	Reconstrução da T1 MRI	65
5.4	Corregisto e extração das estatísticas	68
Capítulo 6	<i>Conclusões e Perspetivas futuras</i>	73
6.1	Conclusões	74
6.2	Trabalho Futuro	75
Referências		77
Apêndices		83
Apêndice A.	Tabelas de Resultados dos Fluxos	85
Apêndice B.	Organização dos Ficheiros de Output do <i>BrainCat</i>	91

Lista de Figuras

Figura 2.1 Representação do movimento de precessão spin do átomo de hidrogénio	11
Figura 2.2 Representação do princípio da localização do corte. Adaptado de Suetens (2009).....	14
Figura 2.3 Visualização de planos axiais de um cérebro na imagem ponderada T1 (esquerda), imagem ponderada T2 (meio) e DWI (direita), usando a aplicação Slicer.....	16
Figura 2.4 Janelas apresentadas após comando tkregister2: (a) controlo de correção e de (b) visualização.	20
Figura 2.5 Vista coronal da (a) imagem transformada desalinhada com a (b) imagem original.....	21
Figura 2.6 Vista sagital com parte do cérebro retirado.....	22
Figura 3.1 Representação do movimento (a) isotrópico e (b) anisotrópico. Adaptado de Beaulieu (2002)	28
Figura 3.2 Representação das medidas de difusão através de (a) múltiplos eixos, que é estimada numa (b) forma elipsoide. Adaptado de (Mori & J. Zhang 2006).	30
Figura 3.3 Tratografia do putamen (esquerdo e direito) usando a aplicação TrackVis.	31
Figura 3.4 Janela de visualização da conversão dos ficheiros DICOM em NRRD.	34
Figura 3.5 Alteração dos parâmetros do protocolo na aplicação DTIPrep.....	37
Figura 4.1 Esquema representativo do registo (a) rígido, (b) Affine e (c) B-spline. Retirado de Veugen (2010)	41
Figura 4.2 Janela de visualização do dcm2nii.....	43
Figura 4.3 Definição dos parâmetros na aplicação Diffusion Toolkit.	45
Figura 4.4 Visualização da tratografia do corpo caloso (parte posterior) usando TrackVis	46
Figura 4.5 Histograma das estatísticas de FA do corpo caloso posterior usando o TrackVis.....	47
Figura 4.6 Visualização da tratografia do corpo caloso usando a DTI no espaço das imagens da estrutural.....	49
Figura 4.7 Janela da aplicação para adicionar dados, neste caso, T1, DWI e T2.....	50
Figura 4.8 Visualização no Slicer das vistas do T1 registado no espaço do T2 (que estava no espaço da DTI) com a máscara produzida pelo cálculo dos tensores.	52
Figura 4.9 (a) Configuração e (b) visualização das imagens de segmentação registadas no espaço da DTI.....	53
Figura 4.10 Visualização da tratografia da label do corpo caloso posterior.	54
Figura 4.11 Representação do módulo para criação da imagem de FA na aplicação 3D Slicer.	56
Figura 4.12 Visualização das estatísticas FA nas labels do ficheiro de segmentação aseg	56
Figura 5.1 Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão de FA para cada fluxo (método) e para cada label.	62
Figura 5.2 Representação da estrutura do BrainCat	64
Figura 5.3 Janela de aviso quando os ficheiros das funcionais não existem	65

<i>Figura 5.4 Item do menu para alterar os caminhos das aplicações.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 5.5 Janela de aviso quando nenhum caso é selecionado.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 5.6 Apresentação da janela de aviso quando não existem ficheiros necessários.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 5.7 Apresentação da janela de confirmação se a diretoria do casos reconstruídos encontra-se na diretoria do FreeSurfer</i>	<i>66</i>
<i>Figura 5.8 Apresentação da janela de confirmação se o utilizador quer abrir o browser com o guia proposto para as correções da reconstrução</i>	<i>67</i>
<i>Figura 5.9 Janela de visualização do pré-processamento T1 no BrainCat.</i>	<i>67</i>
<i>Figura 5.10 Janela de informação quando o processo de reconstrução termina.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 5.11 Apresentação da janela de confirmação se o utilizador quer abrir o Slicer com o caso exibido.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 5.12 Janela de visualização do correção.....</i>	<i>70</i>
<i>Figura 5.13 Apresentação da descrição dos procedimentos para obter as estatísticas usando o Slicer</i>	<i>71</i>

Lista de Tabelas

<i>Tabela 5.1 Listagens das diferentes aplicações utilizadas para os processamentos necessários à análise multimodal.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabela A.1 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 1</i>	<i>85</i>
<i>Tabela A.2 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 2</i>	<i>86</i>
<i>Tabela A.3 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 3</i>	<i>86</i>
<i>Tabela A.4 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 4</i>	<i>87</i>
<i>Tabela A.5 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 5</i>	<i>87</i>
<i>Tabela A.6 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 6</i>	<i>88</i>
<i>Tabela A.7 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 7</i>	<i>88</i>
<i>Tabela A.8 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 8</i>	<i>89</i>
<i>Tabela A.9 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 9</i>	<i>89</i>
<i>Tabela A.10 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 10</i>	<i>90</i>
<i>Tabela B.1 Conteúdo da diretoria DWI_DTI</i>	<i>91</i>
<i>Tabela B.2 Conteúdo da diretoria slicer</i>	<i>92</i>

Notação e Terminologia

A notação ao longo do documento segue a seguinte convenção:

- **Texto em itálico** – para palavras em língua estrangeira (e.g., Inglês). Também utilizado para designar nomes de ficheiros e aplicações ou realçar um conceito ou palavra.
- **Texto em negrito** – utilizado para realçar um conceito ou palavra, ou designar nome de botões.

A presente dissertação foi elaborada ao abrigo do novo acordo ortográfico.

Acrónimos

ADC *Apparent Diffusion Coefficient*

BW *BandWidth*

DTI *Diffusion Tensor Imaging*

DTK *Diffusion Toolkit*

DWI *Diffusion-Weighted Image*

FA Fractional Anisotropy

fMRI functional MRI

IM Informática Médica

MD *Mean Difusivity*

MRI *Magnetic Resonance Imaging*

PET *Positron Emission Tomography*

RM Ressonância Magnética

SO Sistema Operativo

TC Tomografia Computadorizada

TE Tempo de Echo

TI Tecnologias da Informação

TR Tempo de Repetição

Glossário

Algoritmo	Um procedimento descrito passo a passo, feito para resolução de problemas. Um procedimento computacionalmente estabelecido e recursivo usando um número limitado de passos.
Aquisição	Obtenção de uma imagem usando certos parâmetros num processo dinâmico.
Artefactos	Estrutura ou substância que não está normalmente presente e é produzida por agente ou ação externo.
Axial (plano)	Secção que atravessa o cérebro desde a parte superior até à nuca, que nos permite visualizar os dois olhos e o cérebro na mesma imagem.
Campo magnético	Campo de forças à volta de um magneto permanente ou do movimento de uma partícula carregada.
Contraste (de imagem)	A diferença de luminosidade e/ou cor que torna uma representação em imagem de um objeto, distinguível.
Coronal (plano)	Secção que atravessa o cérebro paralelamente à face.
Corpo caloso	Placa comissural de fibras nervosas que ligam os hemisférios corticais.
Corte	Intervalo de scanearamento de colimação numa técnica de imagiologia.
Crânio	Estrutura óssea da cabeça, que consiste no crânio da cabeça e esqueleto da face.
Equilíbrio dinâmico	Estado de um corpo ou sistema físico ou num movimento sem aceleração no qual as somas das forças que atuam é zero.
Fluxo de trabalho	Sequência de passos necessários para que se possa atingir a automação.
Imagiologia	Estudo e conjunto das diferentes técnicas que permitem a representação visual de partes do corpo com o objectivo do diagnóstico médico ou investigação.
Largura de banda	Diferença entre as frequências altas e baixas num conjunto contínuo de frequências.
Mielina	Substância branca formada por lípidos e proteínas que forma uma bainha isolante à volta dos cilindros de certas fibras nervosas.
Modalidade	Técnica da MRI obtida através da alteração dos valores dos parâmetros da aquisição resulta noutro tipo de imagem. São

exemplos, a DTI , fMRI, etc.

Neuroimagemologia	Conjunto de técnicas de diagnóstico médico que buscam obter imagens do cérebro do paciente
Ondas rádio	Tipo de radiação eletromagnética com comprimento de onda maior (e frequência menor) do que a radiação infravermelha.
<i>pial</i>	Relativo á pia-madre que é a membrana que se encontra imediatamente entre o encéfalo e a medula espinal.
Protão	Partícula "subatômica" que faz parte do núcleo de todos os elementos.
Quantização	Procedimento matemático para construir um modelo quântico para um sistema físico a partir da sua descrição clássica.
Registo	Processo da transformação de diferentes conjuntos de dados num sistema de coordenadas.
Ressonância magnética	Fenómeno de absorção de certas frequências de radiação rádio e micro-ondas pelos átomos colocados num campo magnético.
Sagital (plano)	Secção que atravessa o cérebro que permite separar hemisfério esquerdo do direito.
<i>Spin</i>	Momento angular total de um sistema físico, tais como um núcleo atómico.
Substância branca	Parte do sistema nervoso central, composto essencialmente por fibras nervosas mielinizadas que faz com tenha uma tonalidade esbranquiçada.
Substância cinzenta	Conjunto de tecidos compostos por fibras não mielinizadas.
Tomografia computadorizada	Método da imagiologia em que a imagem em cortes das estruturas do corpo é reconstituída por uma aplicação a partir da absorção de raios x.
Tomografia por Emissão de Positrões	Método de estudo imagiológico que utiliza um marcador radioativo emissor de positrões.
<i>Vóxel</i>	Elemento de volume que representa um valor numa grelha regular num espaço tridimensional.

Capítulo 1

Introdução

"If the brain were so simple that we could understand it, we would be so simple we couldn't." (Emerson M. Pugh)

Capítulo 1

O uso das Tecnologias da Informação (TI) na área da saúde tem vindo a aumentar pois trata-se de um grande potencial ao seu melhoramento: reduz custos, melhora a segurança do paciente e melhora a qualidade e a realização do trabalho do clínico reduzindo os erros. No entanto, apesar dos benefícios da relação das TI na saúde e do seu grande desenvolvimento, o seu uso ainda é limitado (Chaudhry et al. 2006; McGuinness 2007; Buntin et al. 2011).

Desta relação, entre as TI e a saúde, surge a área da Informática Médica (IM) que se tem desenvolvido em vários pontos (e.g. sistemas de extração de conhecimento, processos clínicos eletrónicos, inteligência artificial, imagiologia). Esta dissertação focará essencialmente a imagiologia, que surgiu com a criação da primeira imagem médica, em raio X, em meados de 1895 (Suetens 2009).

Tradicionalmente, a imagiologia era considerada como a inspeção visual das imagens 2D. No entanto, era fundamentada numa análise subjetiva, já que é baseada na perceção humana. Nos dias de hoje, a grande parte das modalidades de imagiologia geram imagens digitais, podendo ser facilmente manipuladas pelos computadores, permitindo uma melhor análise, devido à capacidade da extração de informação quantitativa a partir das imagens (Suetens 2009).

Cada vez mais, até hoje, a imagiologia tem vindo a sofrer grandes evoluções com o desenvolvimento no processamento da imagem digital e com o aparecimento de novas modalidades de imagiologia, tais como, Tomografia Computadorizada (TC), MRI e Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*- PET) (Suetens 2009).

O cérebro, como órgão complexo do corpo humano, é estudado muito com auxílio da imagiologia (neuroimagiologia), principalmente com imagens de Ressonância Magnética (MRI - Magnetic Resonance Imaging), essencialmente por se tratar de uma técnica não invasiva. No entanto, apesar do desenvolvimento das técnicas de neuroimagiologia, o conhecimento sobre o cérebro é ainda limitado, pois com o uso das aplicações e da tecnologia atual, existem análises morosas e ainda não automatizadas.

A presente dissertação surge neste contexto de interação entre as tecnologias da saúde e as ciências da saúde. Tendo em conta os problemas acima referidos, pretende-se criar uma técnica que permita o processamento e análise conjunta dos dados da MRI Estrutural (Volumetria) e da DTI por forma a correlacionar a substância cinzenta e branca, as áreas anatómicas e as fibras cerebrais.

1.1 Enquadramento

O cérebro, um dos órgãos mais importantes no ser humano, é um dos mais complexos, sendo alvo de vários estudos (Fjell et al. 2008; Frisoni et al. 2010; Thomason & Thompson 2011). A neuroimagiologia desempenha um importante papel no conhecimento deste órgão. A partir de 1973, com o início da utilização das MRI a nível clínico, a neuroimagiologia sofre uma grande evolução (Suetens 2009).

MRI baseia-se na emissão de sinais de Ressonância Magnética (RM) e na absorção das ondas de rádio com uma frequência definida por amostras colocadas num campo magnético (Gil & Geraldès 1987; Buxton 2009). Esta técnica trouxe um grande avanço à área da neuroimagiologia devido à possibilidade desta técnica obter imagens internas de uma forma não invasiva e sem agentes de contraste (Gil & Geraldès 1987; Buxton 2009). Consequentemente, a MRI tornou-se indispensável nos diagnósticos por imagiologia, tanto pelas vantagens anteriormente apresentadas como pelo facto de ser flexível, sendo possível a obtenção de diferentes tipos de imagens com diferentes contrastes dependendo da forma de aquisição da imagem (Buxton 2009).

O uso de várias modalidades da MRI (multimodalidade) para análise leva a um diagnóstico mais eficiente (Grant 2004). No entanto, uma análise multimodal necessita do uso de várias aplicações informáticas, algumas delas específicas a um tipo de modalidade ou a um formato de ficheiros (Hasan et al. 2011; Hodneland et al. 2012). Além disso, os técnicos desta área (e.g. técnicos de radiologia, médicos) não apresentam os conhecimentos técnicos necessários para desenvolvimento e manuseamento das diferentes aplicações informáticas.

A MRI estrutural ou convencional (T1 e T2 MRI) usa a aquisição de imagens em 3 planos diferentes (axial, coronal e sagital) usando gradientes de RM em 3 diferentes direcções. Sabendo os parâmetros usados na aquisição, é possível a reconstrução da estrutura cerebral em 3D (Buxton 2009). Esta modalidade é muito utilizada para estudos clínicos, grande parte dessa utilização deve-se à possibilidade de seleccionar e analisar regiões anatómicas no cérebro (segmentação) e de estimar o cálculo de volumes (West et al. 2012). Uma aplicação comumente utilizada neste tipo de análises é o FreeSurfer que se trata de um software que permite a reconstrução 3D da MRI estrutural, assim como a segmentação e volumetria (Dale et al. 1999; Fjell et al. 2008; Westlye et al. 2010; Hodneland et al. 2012; Martinos Center for Biomedical Imaging 2012a).

Com a evolução do *software* e *hardware* da RM foi possível o uso de outros parâmetros e criar outros tipos da MRI (Brown & Semelka 2003). Uma dessas modalidades, muito utilizada clinicamente para diagnósticos de algumas doenças é a DTI (Grant 2004). Com a contínua movimentação das moléculas de água é possível, através de sinais RM, inferir o perfil de difusão dessas moléculas que fornece dados sobre a integridade da substância branca (Buxton 2009; Suetens 2009). Existem parâmetros úteis à análise mais eficaz e que são utilizados em diversos estudos como a anisotropia fraccional (FA – *Fractional Anisotropy*) e a difusividade média (MD – *Mean Difusivity*) (Fjell et al. 2008; Madden et al. 2009; Lebel et al. 2010). A imagem de difusão adquirida pelo equipamento é designada por imagem de difusão ponderada (DWI – *Diffusion-Weighted Image*) pois fornece informação da difusividade da amostra (Moser et al. 2009). Partindo dessa imagem, é possível a computação da DTI que fornece não só os valores da difusividade mas também as direções das orientações das fibras, que torna viável um mapeamento dessas fibras, criando uma imagem 3D dos tratos cerebrais – tratografia (Buxton 2009; Thomason & Thompson 2011).

Dependendo do objetivo do uso e processamento da DTI, existem diferentes aplicações informáticas que manuseiam este tipo de imagens. Para o pré-processamento das imagens DWI (e.g. preparação do formato dos ficheiros, conversor, visualização e correções) são estudados o *FSL*, *FreeSurfer*, *Slicer*, *Diffusion Toolkit (DTK)* e *TrackVis* (Hasan et al. 2011; Ruopeng Wang & Van J. Wedeen 2012; Martinos Center for Biomedical Imaging 2012a; 3D Slicer 2012). Para uso do pós-processamento do DWI (e.g. visualização da DTI, computação da tratografia e cálculo das estatísticas das métricas) são analisados o *Slicer*, *DTK* e o *TrackVis* (Hasan et al. 2011).

As análises com uma só modalidade MRI fornecem informação limitada e podem levar a diagnósticos precipitados (Grant 2004; Moser et al. 2009). Uma análise multimodal, que combine informação de diferentes aquisições da MRI, poderá permitir um maior conjunto de dados disponíveis para o diagnóstico (Fjell et al. 2008; Westlye et al. 2010; Y. Wang et al. 2011; Hodneland et al. 2012). O desafio dos investigadores e profissionais de saúde ligados à imagiologia encontra-se essencialmente na escolha das aplicações, no encadeamento das análises e na forma de como corrigir as diferentes imagens já que se encontram em resoluções diferentes (Buxton 2009; Westlye et al. 2010).

Vários trabalhos científicos reportam uma relação entre as trajetórias das fibras de substância branca e o volume das áreas adjacentes, sendo que esta comparação é útil para o estudo de doenças neurológicas (e.g. epilepsia) e do envelhecimento (Grant 2004; Fjell et al. 2008; Westlye et al. 2010). No entanto, a combinação da MRI estrutural com DTI é facilitada com um correlisto (pois estas imagens apresentam resoluções diferentes), visualização das tratografias das diferentes regiões anatómicas do cérebro e com o cálculo das estatísticas das métricas para estas regiões. Contudo, a concretização destas tarefas não é possível sem a utilização de diferentes aplicações e sem a execução de diferentes processos. Este facto traz uma desvantagem, pois estes fluxos de trabalhos são pouco intuitivos e pouco automatizados obrigando o utilizador a ter grandes conhecimentos técnicos no manusear das diferentes aplicações e a gastar grandes recursos de tempo.

A presente dissertação surge neste contexto de interação entre as tecnologias da saúde e as ciências da saúde. Tendo em conta os problemas acima referidos, pretende-se criar uma técnica que permita o processamento e análise multimodal dos dados da MRI estrutural e da DTI por forma a correlacionar as trajetórias das fibras da substância branca com o volume da respetiva região cerebral.

1.2 Objetivos

Tendo em conta os problemas acima referidos, pretende-se com este projeto criar um fluxo de trabalho otimizado e automatizado que torne possível a conjugação dos resultados das análises da MRI Estrutural e da DTI permitindo correlacionar as análises das trajetórias das fibras da substância branca com o volume das áreas adjacentes.

Para que estes objetivos sejam cumpridos propõe-se a definição do fluxo de processamento etapa-a-etapa que confira ao utilizador uma forma simples, estruturada e padronizada de processar os dados da MRI Estrutural (Volumetria) e da DTI com vista à conjugação dos resultados obtidos, sendo possível a comparação entre imagens adquiridas nestas diferentes modalidades. A implementação deste fluxo deverá ser direcionada para a realização de estudos individuais e de grupo. No final, pretende-se disponibilizar um módulo da aplicação *BrainCat* que permita implementar de forma automatizada o fluxo de processamento. Esta aplicação permitirá ao utilizador diminuir o tempo gasto na definição dos dados (i.e. aquisições da MRI estrutural e DTI) e dos parâmetros necessários ao processamento, diminuindo

consequentemente o tempo despendido pelo utilizador no processamento das imagens e o conhecimento técnico necessário no manuseamento de diferentes aplicações.

1.3 Materiais e Métodos

As imagens usadas para o presente estudo foram obtidas no hospital de Braga, e todas as aquisições de cada paciente foram obtidas numa única sessão com 10 sujeitos saudáveis sem aparentes lesões cerebrais, com idades compreendidas entre os 57 e os 70 anos, com uma média 63 anos.

Para as três sequências de aquisição (T1, T2 e DTI) foi usada uma Siemens Magnetom Avanto 1,5T.

A aquisição do volume 3D da T1 ponderada, neste estudo, usada para volumetria, foi obtida através de uma sequência MPAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) 3D executada com o seguinte protocolo: (TR/TI/TE/FA=2730ms/1000ms/3,48 ms/7°), FoV=256 mm e com o tamanho do *vóxel*= 1 x 1 x 1mm³.

A aquisição DTI foi adquirida usando uma sequência *spin-echo spin-planar* com os seguintes parâmetros: (TR/TE=9100ms/100ms); 30 direções não colineares com o gradiente de difusão aplicado de b=1000 s/mm²; 62 cortes foram obtidos produzindo um tamanho de *vóxel* de 2 x 2 x 2 mm³ com FoV=256mm. A sequência foi repetida duas vezes.

A imagem ponderada T2 *turbo-echo* foi adquirida para o melhoramento do correção. Os parâmetros definidos nesta aquisição são: (TR/TE= 3200ms/475ms), com o tamanho do *vóxel*=1 x 1 x 1 mm³ e FoV=256mm.

As imagens resultantes das aquisições encontram-se no formato (DICOM) IMA, estas são convertidas para o formato (DICOM) DCM de forma que as diferentes modalidades sejam separadas e que sejam legíveis nas diferentes aplicações.

O Sistema Operativo usado é o *Linux Ubuntu 12.04*. As aplicações estudadas foram adquiridas na versão estável mais recente durante o desenvolvimento deste trabalho. A versão *FreeSurfer* e *FSL* utilizadas foram a versão estável 5.1.0 e a versão 5, respetivamente. O *Gtract* (V3), *DTIPrep* (version 1.1.6), *Slicer* (versão 3.6), *MatLab* (R2012b), *Diffusion Toolkit* (version 0.6.2.2) e *TrackVis* (version 0.5.2.2) foram as outras aplicações usadas para a análise multimodal.

1.4 Organização do Documento

Neste contexto, a estrutura do presente documento estará de acordo com os objetivos propostos. Uma descrição das técnicas de análise MRI (Estrutural e DTI), das aplicações usadas e dos fluxos de trabalho possíveis, e ainda a exposição do módulo incrementado no *BrainCat* são temas que serão apresentados na presente dissertação. Deste modo, a organização do documento será dividida em capítulos onde serão abordados os conteúdos apresentados de seguida:

- 1. Introdução** Enquadramento do leitor no trabalho da presente dissertação; Apresentação dos objetivos propostos; Descrição dos materiais e métodos obtidos durante a realização do trabalho e abordagem dos conteúdos do documento.
- 2. Imagem de Ressonância Magnética** Descrição pormenorizada da MRI nomeadamente os processos físicos; Explicação dos métodos de análise e da forma de reconstrução 3D do cérebro utilizando essas imagens; Abordagem sobre as diferentes aplicações clínicas das MRI Estruturais e apresentação das aplicações informáticas de análise das MRI Estruturais de forma que se utilize a volumetria e a segmentação.
- 3. Imagem por Tensor de Difusão** Explicação sobre a definição de difusão e dos processos físicos envolvidos; Explicação da anisotropia e isotropia; Descrição da criação da DTI a partir das imagens adquiridas; Exposição das utilizações da análise destas imagens num ambiente clínico; Apresentação das aplicações informáticas utilizadas para pré-processamento e análise da DTI.
- 4. Multimodalidade e Corregisto** Descrição e apresentação de alguns estudos que utilizam multimodalidade; Explicação dos diferentes fluxos de trabalho que utilizam várias aplicações informáticas de forma que seja possível a análise multimodal usando Volumetria e DTI.
- 5. *BrainCat*** Exposição dos resultados dos vários fluxos e com base nestes, a escolha do fluxo a inserir no *BrainCat*; Apresentação do *BrainCat* e explicação do modo de implementação do novo módulo nesta aplicação.
- 6. Conclusões e Perspetivas Futuras** Referência dos principais pontos abordados na dissertação e conclusões apresentadas; Descrição de alguns pontos a serem desenvolvidos no futuro.

Capítulo 2

Imagem de Ressonância Magnética

“The field of magnetic resonance imaging (MRI) has evolved into an indispensable component in the armament of imaging procedures” (Brown & Semelka 2003)

Em 1946, dois grupos de físicos, um liderado por Edward Purcell da Universidade de Stanford, e o outro liderado por Felix Bloch da Universidade de Harvard, elaboraram os primeiros estudos de ressonância magnética nuclear. Devido a esses trabalhos, eles foram premiados conjuntamente com o Prémio Nobel da Física, em 1952. (Gil & Geraldles 1987; Buxton 2009).

A descoberta da Ressonância Magnética Nuclear tornou possível a criação da MRI que são imagens internas corporais sem a utilização de radiação ionizante ou de processos invasivos. Esta técnica é cada vez mais utilizada devido à sua capacidade de distinguir excelentemente os tecidos moles, tais como a substância branca e a cinzenta, e de fornecer dados tanto em 2D como em 3D (Gil & Geraldles 1987; Moser et al. 2009).

Para além desta modalidade de imagiologia fornecer dados sobre os diferentes tecidos, também fornece dados como a difusão da água, a temperatura ou a suscetibilidade magnética (Gil & Geraldles 1987; Moser et al. 2009).

Apesar da utilização da MRI na medicina só ter começado perto do ano de 1973, esta técnica gerou uma grande evolução na área da imagiologia, principalmente em neuroimagem, visto que o conhecimento sobre o cérebro é, ainda hoje, muito limitado (Gil & Geraldles 1987; Suetens 2009).

2.1 Base Física da MRI

A MRI baseia-se no facto de alguns núcleos das amostras absorverem um tipo limitado de energia, alterando o seu *spin*, quando estes são colocados sob um campo magnético. Estes núcleos, excitados, regressam ao seu estado de equilíbrio emitindo uma pequena energia radiante na gama das RadioFrequências (RF) (Gil & Geraldles 1987; Suetens 2009).

Os núcleos possuem uma propriedade que é o momento angular do *spin* e este produz um momento magnético quando associado a um campo magnético externo. Designaremos esse campo magnético externo por \vec{B} que terá como coordenadas $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ (Suetens 2009; Brown & Semelka 2003).

Devido à inserção da amostra no campo magnético externo, existirá um momento magnético associado ao *spin* de cada protão designado por $\vec{\mu}$. A componente transversal deste roda em torno do eixo *Oz* (direção do campo magnético), este movimento designa-se por precessão e

ocorre a uma frequência de ω_0 (frequência angular de precessão) que depende da amostra e de B_0 (Figura 2.1) (Gil & Geraldles 1987; Suetens 2009).

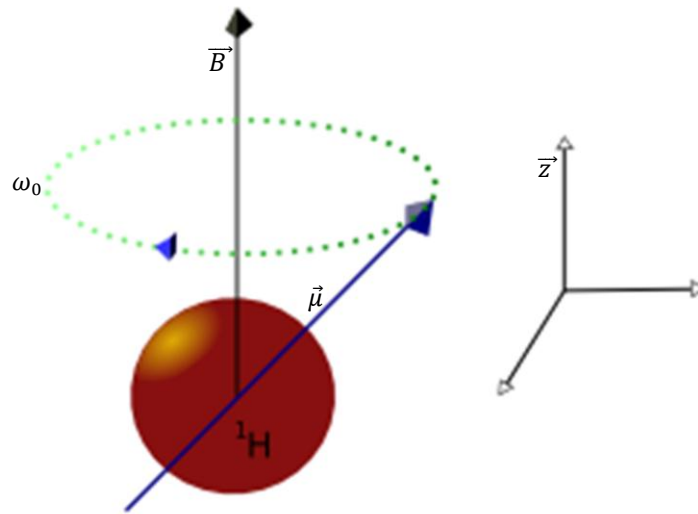


Figura 2.1 Representação do movimento de precessão spin do átomo de hidrogênio

A energia mínima que o *spin* pode tomar, como se observa na Equação (2.1) é obtida quando $\vec{\mu}$ e \vec{B} são paralelos, ou seja, quando o ângulo formado por ambos vetores (θ) for nulo (Suetens 2009).

$$\varepsilon = -\mu B_0 \cos \theta \quad (2.1)$$

Devido a um fenómeno da física designado por quantização, nos átomos de hidrogénio, os valores tomados por $\vec{\mu}$ só poderão ser dois: α e β . O primeiro ocorre quando o protão se encontra no estado de menor energia, ou seja, é o estado preferencial do spin, e o valor β é tomado quando o protão se encontra no estado de maior energia. Num conjunto de spins, devido à quantização, nem todos os spins se podem encontrar no estado de energia mais baixo. No entanto, quando o protão se encontra neste estado é necessário absorver um fotão para que o spin passe para o estado de energia mais elevado. Esse fotão terá que ter uma frequência igual a ω_0 (Gil & Geraldles 1987; Suetens 2009).

Num equilíbrio dinâmico, cada *vóxe*/ tem um vetor de magnetização total (\vec{M}) igual à soma de todos os vetores de magnetização contidos nesse *vóxe*/ (dos n vetores) – Equação (2.2) (Suetens 2009).

$$\vec{M} = \sum_i^n \vec{\mu}_i \quad (2.2)$$

Como haverá mais spins no estado de energia mais baixo, a direção de \vec{M} no equilíbrio dinâmico (\vec{M}_0) tende a ser a mesma do campo magnético externo. Em equilíbrio, os spins dispõem-se de forma aleatória no espaço, e desta forma, estatisticamente, a componente transversal (x e y), em média, será nula – Equação (2.3) (Suetens 2009; Brown & Semelka 2003).

$$\vec{M}_0 = (0,0,M_0) \quad (2.3)$$

Devido a razões técnicas não é possível calcular a componente longitudinal com estes valores, por isso perturba-se o equilíbrio dinâmico de forma que a componente transversal medida não seja nula.

Para tal acontecer, é necessário que alguns spins, que estejam no estado mais baixo de energia, passem para o estado β . Como referido anteriormente, para tal acontecer, estes necessitam de absorver um fóton de frequência ω_0 – onda eletromagnética RF) (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

A componente magnética da onda RF, que servirá para alterar o equilíbrio dinâmico, é designada por \vec{B}_1 .

Como \vec{M} pressentirá \vec{B}_1 , este vetor irá efetuar um movimento de precessão em torno de \vec{B}_1 . Como a componente transversal é alterada, é possível determinar o seu valor. Quando o campo magnético gerado pela onda RF é desligado, a componente transversal de \vec{M} regressa a zero e a longitudinal a M_0 , ou seja, a energia absorvida pelos prótons é libertada. A este fenómeno designa-se por relaxação (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

A relaxação é um fenómeno importante para o mecanismo do contraste de uma imagem. Existem dois tipos de relaxação: transversal e longitudinal. O primeiro fenómeno é o que causa o desaparecimento da componente transversal de \vec{M} (M_{tr}), por isso a sua designação por relaxação transversal. A variação de M_{tr} em função do tempo ($M_{tr}(t)$) dependerá das interações que ocorre em cada spin devido a outros pequenos campos magnéticos existentes no meio onde se encontram (outros núcleos). O tempo constante relacionado com este

decaimento exponencial é designado por $T2$ – Equação (2.4) (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

$$M_{tr}(t) = M_0 \sin \theta e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.4)$$

Já a relaxação longitudinal causa a alteração da componente longitudinal de \vec{M} para M_0 . Esta alteração dependerá da interação dos spins com as macromoléculas envolvidas. Neste fenómeno também existe um tempo constante relacionado com esta alteração que se designa por $T1$ – Equação (2.5) (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

$$M_l(t) = M_0 \cos \theta e^{-\frac{t}{T_1}} \quad (2.5)$$

Após um tempo de repetição (TR), se o campo magnético \vec{B}_1 perturbar de novo a amostra, o sinal magnético absorvido será o apresentado na Equação (2.6) (Suetens 2009):

$$s(t) = M_0(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.6)$$

No entanto, a Equação (2.6) não nos permite saber informação sobre a localização dos *voxéis*, para isso, será necessário usar gradientes lineares no campo magnético (\vec{G}). Estes consistem em pequenas perturbações ao campo magnético \vec{B} nas três direções ortogonais (x, y, z) (Moser et al. 2009; Brown & Semelka 2003). Por exemplo, para localizar o corte normal ao eixo Oz , um campo magnético varia linearmente com a variação da componente em z (Equação (2.7)). (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

$$\vec{G} = (G_x, G_y, G_z) = (0, 0, \frac{\delta B_z}{\delta z}) \quad (2.7)$$

Num intervalo de z (Δz), o movimento de precessão é de $\Delta\omega$, que depende do gradiente aplicado. O valor de $\Delta\omega$ é igual à largura de banda da RF (BW – *BandWidth*). Com a orientação dos gradientes e a BW é possível determinar a localização e espessura do corte, como se pode visualizar na Figura 2.2 (Suetens 2009). Este princípio é usado na reconstrução em 3 dimensões.

2.2 Construção 3D das Imagens

O primeiro passo para a construção 3D de uma imagem MRI é a resolução espacial do corte que é determinada a partir dos parâmetros do campo magnético exterior em conjunto com os gradientes nas 3 direções (x, y, z), como explicado anteriormente (Brown & Semelka 2003).

A frequência do campo magnético determina a localização (Figura 2.2), os gradientes especificam a orientação do corte (axial, sagital ou coronal) e a frequência total dos gradientes determinam a espessura do corte (Brown & Semelka 2003).

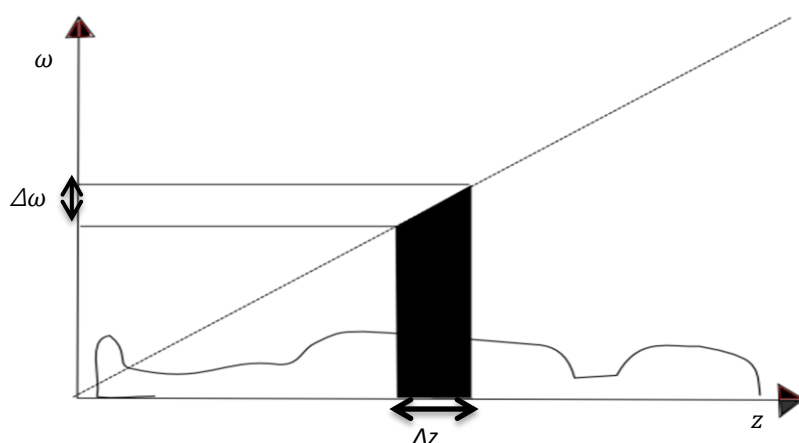


Figura 2.2 Representação do princípio da localização do corte. Adaptado de Suetens (2009)

Um dos fenômenos importantes na reconstrução de uma imagem MRI é o *echo* do gradiente. Inicialmente, os *spins* têm o movimento de precessão igual. Quando os campos de gradientes são ativados haverá uma alteração nesse movimento de forma que os *spins* tenham movimentos de precessão diferentes dependendo da sua localização nas diferentes posições. Após o campo de gradiente ser desligado, apesar dos *spins* precederem à mesma velocidade outra vez, a sua fase diferencia. Para corrigir esse desfaseamento, um gradiente inverso ao primeiro é aplicado de forma que os spins voltem à mesma fase. Um sinal de *echo* do gradiente é gerado devido ao retorno dos diferentes sinais dos *spins* em fase após a aplicação deste gradiente inverso, o tempo no qual se aplica este sinal é designado por Tempo de *Echo* (TE) (Brown & Semelka 2003; Buxton 2009).

Uma aquisição MRI varia conforme vários parâmetros. Estes são determinados de forma que haja um equilíbrio entre uma boa resolução espacial e um bom rácio de contraste para diminuição do ruído mas sem aumentar muito o tempo de aquisição, ou resultaria em maiores custos. Para minimizar o processamento computacional, são executadas sucessivas repetições num intervalo de TR (Brown & Semelka 2003).

Tradicionalmente, com uma aquisição multicorte obtém-se uma linha de dados por cada corte por cada tempo TR, obrigando, a baixos valores de TR. Este valor juntamente com o valor de TE relaciona-se com o número de cortes obtidos (Brown & Semelka 2003; Suetens 2009).

Outro método utiliza a técnica de corte sequencial, que utiliza subciclos de forma que toda a informação de um corte seja adquirida antes do próximo corte (Brown & Semelka 2003).

Os gradientes aplicados nas três direções só podem ser aplicados individualmente. Os gradientes são aplicados de diferentes formas de modo que seja possível extrair informação espacial. Convencionalmente, o gradiente do eixo dos z 's é aplicado ao mesmo tempo que o sinal de RF – Seleção do corte; no eixo dos x 's antes do tempo de aquisição – Codificação de fase e o gradiente do eixo y 's é aplicado durante o tempo de aquisição – Codificação de frequência (Brown & Semelka 2003; Buxton 2009).

O processo de imagem que é utilizado para processar a informação de localização designa-se por *espaço- k* . Este espaço é constituído por uma matriz em que as linhas correspondem aos valores dos sinais adquiridos durante a codificação de fase. Somando as frequências com diferentes amplitudes, é possível uma distribuição no espaço (*espaço- k*) representando as amplitudes para diferentes frequências espaciais diferentes (Buxton 2009). Quando todos os dados são recolhidos num *espaço- k* , através da transformada de Fourier nesta matriz, uma imagem reconstruída é criada e em cada corte está representado a distribuição ponderada de spins (Buxton 2009; Suetens 2009).

Uma imagem de MR gerada não depende unicamente da densidade ponderada dos prótons mas também de T1, T2, TR e de TE. Destes, TR e TE não dependem do tecido da amostra. Se o valor de TR for baixo, então a imagem gerada será uma imagem ponderada T1, se o valor de TE for grande, então será criada uma imagem ponderada T2. Diferentes modalidades da MRI resultarão em diferentes tipos de contrastes nos tecidos, como se visualiza na Figura 2.3 (Suetens 2009).

2.3 MRI Estrutural (Volumetria)

A MRI estrutural é útil e padronizada para elaboração de diferentes análises e diagnósticos (e.g. deteção, caracterização e determinação da evolução do estado da lesão, controlo da resposta terapêutica assim como determinação da recorrência), no entanto, estas não devem ser analisadas sem nenhum complemento, pois a avaliação de alterações dos tumores e lesões podem levar a diagnósticos precipitados (Moser et al. 2009).

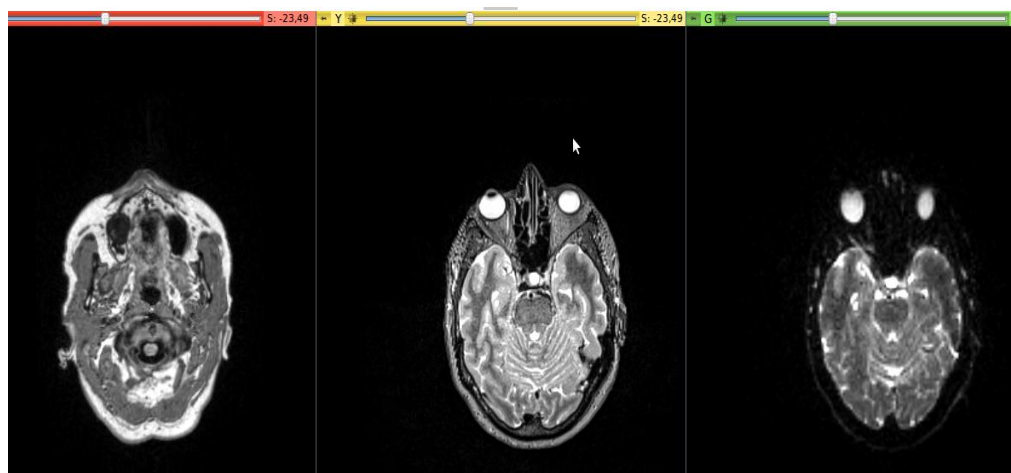


Figura 2.3 Visualização de planos axiais de um cérebro na imagem ponderada T1 (esquerda), imagem ponderada T2 (meio) e DWI (direita), usando a aplicação *Slicer*.

Os diferentes contrastes destas imagens dependem do tipo de tecidos. Aqueles com o tempo de relaxação longitudinal grande apresentam pouca intensidade nas imagens T1. Nas imagens T2, os tecidos com grandes valores no tempo de relaxação transversal apresentam hiperintensidade (Moser et al. 2009).

O córtex humano está dividido em diferentes áreas, distinguindo-se devido à orientação na superfície. Para análise do cérebro é então necessária a reconstrução do córtex utilizando as imagens MRI estruturais da ponderada T1. Esse processo de reconstrução consiste no pré-processamento das imagens nos quais as variações de intensidades devido às diferenças do campo magnético são corrigidas e as intensidades normalizadas. O crânio é removido de forma a facilitar a posterior segmentação da região cerebral (Dale et al. 1999).

Numa imagem T1, a diferença de intensidades entre os vários tecidos assim como as diferenças das superfícies corticais possibilitam a segmentação e identificação anatômica das diferentes regiões do cérebro, que tem vindo a facilitar o diagnóstico com base na imagiologia (Dale et al. 1999; Kannan & Pandiyarajan 2009; Hodneland et al. 2012).

Como a operação de segmentação manual dos diferentes tecidos é muito morosa relativamente ao uso de aplicações que utilizam algoritmos para a segmentação automática, esta última é mais vantajosa em termos de otimização de tempo (Kannan & Pandiyarajan 2009; Hodneland et al. 2012). O método de segmentação automática mais usado utiliza correção das imagens MRI adquiridas com os modelos padrão da segmentação do cérebro, de forma a obter divisões das estruturas cerebrais (Klauschen et al. 2009). A identificação de

cada ponto do cérebro como pertencente a uma determinada *label* é designada por parcelamento (Fischl et al. 2004).

Através das imagens pré-processadas é possível a criação de volumes (volumetria) através da criação de uma malha triangular de forma a apresentar com precisão as superfícies de interface da substância branca e cinzenta. Assim, é possível o cálculo de volumes por regiões, e a localização destas no cérebro. Uma das aplicações mais desenvolvidas e geralmente usada para a reconstrução, volumetria e parcelamento é o *FreeSurfer* (Dale et al. 1999; Fischl et al. 2004; Hodneland et al. 2012).

A segmentação (parcelamento) e a volumetria são técnicas muito usadas na neurologia, pois permitem a comparação das diferentes partes do cérebro importantes para investigação de doenças neurológicas (e.g. Esclerose múltipla, Alzheimer, demência), visto que esta análise fornece dados sobre a degeneração e atrofia do cérebro (Brewer 2009; Reuter et al. 2012; West et al. 2012).

2.4 Aplicações Clínicas da Volumetria

Desde a década de 70, que a utilização da MRI tem sido amplamente utilizada clinicamente, devido a não utilizar procedimentos invasivos nem substâncias radioativas (Suetens 2009). Uma grande vantagem desta técnica de imagiologia é a flexibilidade na variação dos contrastes dos diferentes tecidos levando a uma visualização com precisão do tecido normal e do danificado (Brown & Semelka 2003).

Por isso estas imagens e as técnicas relacionadas, como o cálculo de volumes e a segmentação, revelam o principal papel na deteção das alterações e atrofia das estruturas cerebrais (Grant 2004; Frisoni et al. 2010). Estas características facilitam a análise do estado e progressão de perturbações neurológicas, além de possibilitar a diferenciação de doenças, tais como o Alzheimer e a neuro-degeneração (Frisoni et al. 2010).

A segmentação usando a heterogeneidade de contrastes é uma técnica muito utilizada para facilitar o diagnóstico baseado em imagem, como a deteção de tumores ou avaliação de doenças neurológicas como a epilepsia (Grant 2004; Kannan & Pandiyarajan 2009). A volumetria é usada para verificação das alterações de volumes em doenças como a epilepsia, Alzheimer e demência ou em estudos relacionados com a idade (West et al. 2012).

2.5 Aplicações Informáticas da Volumetria

As imagens MRI do cérebro humano adquiridas do aparelho de RM apresentam-se num formato de dados que não é diretamente entendível sem a utilização de aplicações informáticas para visualização, análise e processamento das imagens MRI.

Uma das vantagens da MRI estrutural é a sua capacidade de fornecer dados sobre os vários tecidos anatómicos com base nos contrastes. Baseado neste facto, o processo da segmentação automática encontra-se inserido num leque de aplicações de análise e processamento da MRI.

Outros processos úteis no modo da análise da MRI estrutural são o registo de estatísticas como o volume, a área e a espessura, para facilitar a deteção de mudanças em tecidos cerebrais resultantes de possíveis distúrbios.

Das aplicações com estas características, foram salientadas duas: *FSL* e *FreeSurfer*, pois foram as que mais se encontraram na literatura. Estas aplicações são comumente utilizadas mas em diferentes modos de utilização. A primeira, *FSL*, é de fácil manipulação com as várias modalidades da MRI, sendo que a análise da MRI Estrutural, apesar de eficaz, é limitada. Já o *FreeSurfer* é apresentado na literatura como uma aplicação da MRI estrutural muito desenvolvida (Klauschen et al. 2009; Reuter et al. 2012).

1. FSL

FSL é uma biblioteca de ferramentas de análise de imagens e de estatística para dados da neuro-imagiologia relacionados com as imagens da MRI Funcional (fMRI), MRI e MRI Difusão (Analysis Group 2012).

O seu funcionamento baseia-se em vários módulos que são divididos em três grupos: ferramentas estruturais, funcionais e de conectividade. Estas ferramentas têm a capacidade de processar as imagens das três modalidades da MRI (estrutural, funcional, difusão). Assim, usando *FSL* é possível a extração do cérebro, a segmentação de tecidos, correção linear, análise do fMRI, criação e análise de imagens de difusão e tractografia (Klauschen et al. 2009).

2. FreeSurfer

FreeSurfer é uma aplicação que consiste num conjunto de ferramentas de reconstrução e análise do cérebro a partir da imagem MRI estrutural. De igual modo, esta aplicação também

permite a segmentação do córtex em regiões anatómicas (*label*) e o cálculo de dados estatísticos (e.g. área, volume, espessura) relativos a cada *label*. (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012a; Klauschen et al. 2009) .

A aplicação *FreeSurfer* é amplamente utilizada para análise da MRI estrutural e está muito desenvolvida. Neste trabalho optou-se pela utilização deste *software*, pois na literatura este *software* é amplamente aplicação. (Fjell et al. 2008; Hodneland et al. 2012; Reuter et al. 2012).

Para uma melhor análise da volumetria, com o *FreeSurfer*, efetua-se um processo de reconstrução. No entanto, os ficheiros de saída que resultam deste processo podem conter erros, e para cada aquisição de imagens, é necessário realizar um fluxo de trabalho antes de analisar os dados (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012b)

Assim, o primeiro passo é escolher o nome dado ao conjunto de dados pertencentes a um individuo (que será o nome da diretoria que conterà todos os ficheiros *output* correspondente a um cérebro, e que na escrita desta dissertação será designado por sujeito). Após este passo, deve-se efetuar todo o processo de reconstrução, através dos Comandos (2.1) e (2.2).

```
:recon-all -i ficheiro -s nome_sujeito (2.1)
```

```
:recon-all -all -s nome_sujeito (2.2)
```

Como alternativa, este processo pode ser dividido em 3 estados (*autorecon1*, *autorecon2*, *autorecon3*). A vantagem de efetuar 3 passos em relação a um só, é o facto de os erros poderem ser verificados estado a estado, e caso haja um erro num estado mais avançado não seja necessário a execução de todo o processo de reconstrução, outra vez. No entanto, efetuar o processo estado a estado, gasta maiores recursos de tempo pois no final de cada execução é necessário verificar os dados e executar de novo esse passo ou o seguinte (dependendo se existe erros ou não).

No procedimento usado efetuou-se o processo de uma vez só, uma vez que não consumia tantos recursos de tempo intervalados.

Os passos expostos de seguida exibem um fluxo de trabalho apresentado no site oficial do *FreeSurfer* (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012b) que sugere a forma de visualizar e analisar os dados de saída antes de efetuar qualquer alteração.

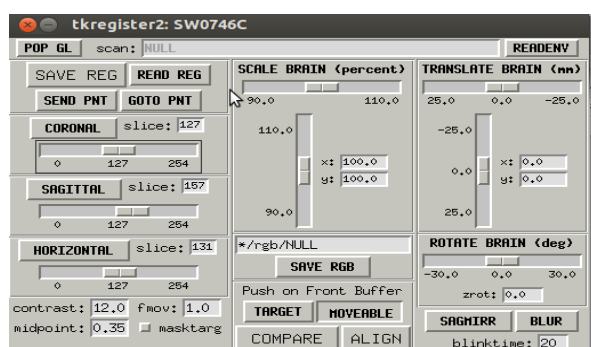
1. Verificação da transformada de Talairach

FreeSurfer determina a transformada linear *Talairach* contida numa matrix 3x4 num ficheiro designado por *talairach.xfm*, que contém os dados necessários para o registo numa imagem comum, ou seja, normalização. Neste caso será registado num atlas de Talairach que será abordado mais à frente. Em alguns casos, o alinhamento pode falhar no esquema de deteção de falhas automático inserido no *FreeSurfer*.

Assim, a melhor forma de verificar se este processo ocorreu sem falhas é a visualização direta das imagens. Esta pode ser feita através do comando *tkregister2* (Comando (2.3)) (Figura 2.4) onde uma comparação da transformada com a imagem original é efetuada. Além disso, através deste comando é possível a edição para que o volume *Talairach* (*MOVEABLE*) seja o mais similar possível com o volume original (*TARGET*), principalmente, coincida em certos pontos anatómicos (e.g. comissuras posterior/anterior, lóbulos temporais ou o corte médio). Para isso, pode ser necessário esticar/reduzir, rodar ou mover a *MOVEABLE*. Como exemplo, de seguida apresenta-se um caso onde ocorreram alguns erros no alinhamento.

```
:tkregister2 -mgz --s nome_sujeito --fstal --surf orig (2.3)
```

Após a execução do Comando (2.3) aparecerá a janela apresentada na Figura 2.4b e uma janela onde se alterna a visualização entre a *MOVEABLE* e a *TARGET* (Figura 2.4a).



(a)



(b)

Figura 2.4 Janelas apresentadas após comando *tkregister2*: (a) controlo de correção e de (b) visualização.

Na verificação do alinhamento das duas imagens, é aconselhável usar o corpo caloso como referência, para que esteja alinhado em ambas as imagens. No exemplo apresentado (Figura 2.5), a fissura longitudinal da transformada de *Talairach* (Figura 2.4a) está desalinhado com a

imagem original (Figura 2.5b), para obter o resultado apresentado na b (corpo caloso alinhado) é necessário efetuar uma pequena rotação, translação e deformação.

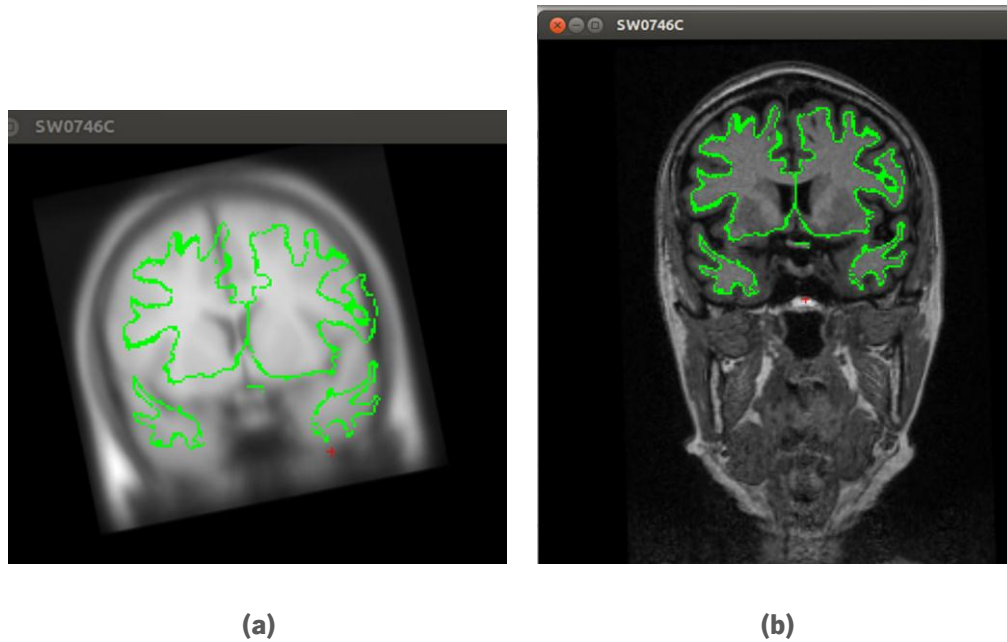



Figura 2.5 Vista coronal da **(a)** imagem transformada desalinhada com a **(b)** imagem original.

2. Verificação da remoção do crânio

Um dos passos do processo de reconstrução é a remoção do crânio. No entanto, esse passo muitas vezes falha pois a intensidade relativa ao crânio e à substância branca não é corretamente atribuída. Quando existe mais remoção para além do osso, devido a uma remoção de parte do cérebro ou a não remoção do crânio, problemas na definição dos limites. A correção deste passo pode ser feita de duas formas: através da edição manual dos volumes ou através da alteração dos parâmetros que definem este procedimento. A vista mais utilizada para visualização destes erros é a vista sagital.

Com o Comando (2.4) é possível criar pontos de controlo para que a substância branca seja designada como tal.

```
:tkmedit nome_sujeito brainmask.mgz -aux T1.mgz -surfs (2.4)
```

Na janela *tkmedit* (Figura 2.6) se houver erros no crânio retirado clica-se no ícone  para adição ou remoção de pontos que pertencem à substância branca

Se forem adicionados pontos é necessário uma nova reconstrução usando o Comando (2.5).


```
:recon-all -autorecon2-cp -autorecon3 -subjid nome_sujeito (2.5)
```

Durante a reconstrução, o algoritmo de *watershed* é usado para encontrar a fronteira entre cérebro e o crânio. No entanto, se esses parâmetros não forem os corretos, então na correção é necessário a retificação desses valores – Comando (2.6). Se partes do cérebro foram removidos durante a reconstrução, o valor de *watershed* deverá ser maior que 25, se pelo contrário, partes do crânio não foram removidas, então o valor deverá ser menor que 25 (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012b).

```
:recon-all -skullstrip -wsthresh valor_watershed -clean- (2.6)
bm -no-wsgcaatlas -subjid nome_sujeito
```

A execução deste comando demora alguns minutos e para verificação da correção pode-se visualizar as imagens usando a ferramenta *tkmedit*. Para saber qual o valor *watershed* ideal poderá ser necessário executar este passo algumas vezes.

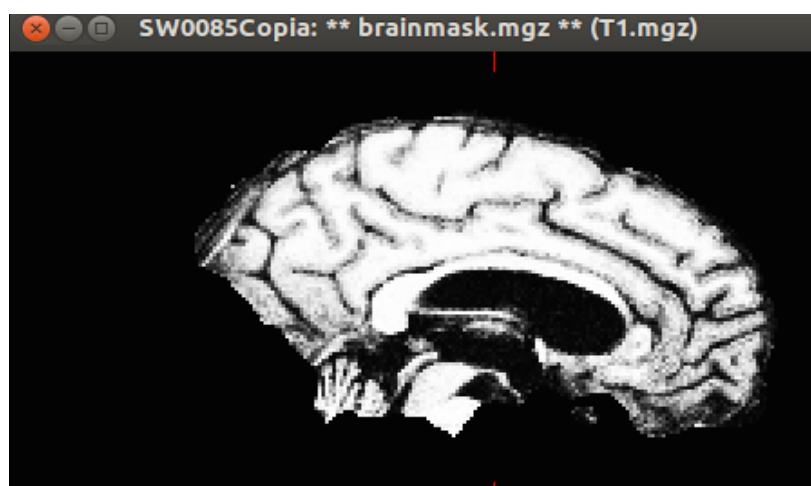


Figura 2.6 Vista sagital com parte do cérebro retirado

3. Verificação as superfícies da substância branca e pial

a. Erros nos limites da substância branca


Algumas vezes existem partes do cérebro que são, erradamente, excluídas da substância branca, ou pelo contrário, substância branca que, equivocadamente, não é classificada como tal.

O facto de haver lesões cerebrais leva a que haja uma imprecisão na geometria da substância branca. Existem ocasiões em que os ventrículos laterais não são, automaticamente, classificados como substância branca originando um erro. Nestas ocasiões, será necessário preencher nas regiões mal classificadas como substância branca. Outro caso acontece quando

o tecido que não é substância branca, (e.g. osso) está incluído nessa classificação, nesse caso é necessário apagar *vóxeis*.

Para melhor visualização dos erros criados pela imprecisão destes limites pode-se visualizar a estrutura 3D do cérebro inflada através do comando *tksurfer*, onde os buracos e outras anormalidades normalmente indicam um erro na definição dos limites.

Para proceder à correção, é necessário verificar o que vai ser preenchido/removido, ou seja, saber os cortes e a área em cada corte a ser alterada. Na janela do *tkmedit*, em **Tools** ->

Configure Brush Info () é possível definir a forma e o tamanho da ferramenta que irá alterar cada *vóxel*, e ainda, definir qual o volume a ser alterado. Neste caso, o volume a ser alterado deverá ser o correspondente à substância branca (ficheiro resultante do *FreeSurfer*. *wm.mgz*).

De seguida, a alteração é feita manualmente clicando na opção *Edit Vóxels* usando o botão direito do rato para apagar os *vóxeis* e o botão do meio para inserir. Após estes procedimentos, obtém-se a imagem corrigida. Efetuadas estas alterações, a reconstrução será feita de novo através do Comando (2.7).

```
:recon-all -autorecon2-wm -autorecon3 -s nome_sujeito (2.7)
```

b. Erros nos limites da pial

Outro erro que pode ocorrer é mal definição do limite de pial, estendendo-se até à área do osso. Os procedimentos aplicados com os limites da substância branca (explicado acima) também são efetuados nestes casos: apagar ou preencher *vóxeis*. No final, devido a alterações do limite da pial é executado o Comando (2.8)

```
:recon-all -autorecon-pial -s nome_conjunto (2.8)
```

Com estas correções, os ficheiros que se encontram na diretoria de cada sujeito, para análise do cérebro podem ser utilizados.

Capítulo 3

Imagem por Tensor de Difusão

“Diffusion imaging provides a unique window on brain anatomy” (Fritzsche et al. 2012)

O cérebro é um órgão que contém mais de uma centena de neurónios levando a que seja um dos órgãos mais complexos do ser humano. A evolução das técnicas de RM, tanto a nível de *software* como de *hardware*, conduz a que esta técnica seja cada vez mais utilizada para desvendar o cérebro humano e que novos métodos surjam de forma a complementar a já existente (Brown & Semelka 2003; Mori & J. Zhang 2006).

As imagens estruturais típicas da MRI, que fornecem meios para o estudo da anatomia ou do volume dos tecidos, fornecem dados muito limitados não sendo viável o estudo de informação biológica (Mori & J. Zhang 2006; Hasan et al. 2011)

Neste contexto, surgem as imagens de difusão como uma variante da MRI usada para visualizar e medir as trajetórias das fibras da substância branca no cérebro. Esta modalidade apesar de recente revela-se importante, não só pela possibilidade de mapeamento, mas também pela revelação de anomalias na substância branca que está correlacionada com o desenvolvimento de um cérebro saudável e de doenças neurológicas (Avram et al. 2010; Hasan et al. 2011; Thomason & Thompson 2011).

Devido às rotações aleatórias das moléculas de água, os movimentos termais produzem também deslocamentos aleatórios. A este processo designa-se por difusão (Kingsley 2006; Buxton 2009). A capacidade de medir o coeficiente de difusão fornece uma poderosa ferramenta para o mapeamento das ligações entre regiões do cérebro. No feixe de fibras da substância branca, a difusão da água é anisotrópica, ou seja, diferentes direções significam diferentes coeficientes de difusão. O mapeamento da difusão anisotrópica com a imagem do tensor de difusão (DTI – Diffusion Tensor Imaging), viabiliza a criação das trajetórias das fibras da substância branca que estão representadas numa tractografia (Buxton 2009; Thomason & Thompson 2011).

Com isto, surge um novo método de abordagem para investigação da organização funcional do cérebro que complementa os outros métodos da MRI (Buxton 2009).

3.1 Difusão

As moléculas de água colidem continuamente entre si ou com outras. Estes movimentos são aleatórios, sendo que um movimento é independente dos outros (Buxton 2009). A este fenómeno relacionado com o movimento termal aleatório é designado por difusão, ou movimento de *Brownian* (Beaulieu 2002).

Uma analogia desses fenómenos é a dispersão de uma gota de água numa mesa, a gota de água vai-se dispersando devido aos movimentos de *Brownian* das moléculas de água e a forma como acontece esse movimento é definido pelo tipo de material que é constituída a mesa. Assim, o movimento de difusão para além de depender do tempo depende de uma constante, a difusividade – D – que é uma característica da amostra (Beaulieu 2002; Buxton 2009).

Como as moléculas rodam, a orientação relativa do núcleo de hidrogénio, no campo magnético produzido por outras moléculas de hidrogénio na molécula de água, muda. Com isto, uma imagem de difusão é construída pela atenuação da intensidade de um campo de gradiente linear que varia com a deslocação das moléculas. O pulso de gradiente é parametrizado com o fator de gradiente – b – que depende da amplitude e do tempo dos pulsos (Beaulieu 2002; Buxton 2009).

O sinal magnético torna-se sensível à difusão ao acrescentar um par de pulsos de gradientes fortes e bipolares. Estes pulsos de gradiente são balançados para que quando o spin da molécula não se movimenta o efeito total seja 0, mas quando existe movimento, haja um deslocamento de fase proporcional à distância do movimento do spin (Buxton 2009). Este processo é semelhante ao da construção da MRI estrutural, quando existe a aplicação de um gradiente num campo magnético constante, o movimento de precessão irá alterar-se até que o gradiente seja desligado. Quando o gradiente é desligado, os spins nas moléculas têm a fase do movimento de precessão tão diferentes quanto a diferença de deslocamento (Mori & J. Zhang 2006).

Uma imagem de difusão é construída com os valores obtidos de um sinal sem gradientes aplicados ($b=0$), e com um grande valor de b (e.g. $b=1000 \text{ s/mm}^2$) (Mori & J. Zhang 2006; Buxton 2009). Quando os gradientes são aplicados, a imagem gerada é uma DWI, que apresenta baixos valores e influências de outros contrastes, sendo relevante criar uma imagem que reflita melhor os efeitos de difusão. Essa imagem constrói-se, *pixel a pixel*, com a razão entre a imagem sem gradientes e a DWI, e apresenta valores de difusão aparente, designando-se por mapa do coeficiente de difusão aparente (ADC – *Apparent Diffusion Coefficient*). Na DWI, os tecidos com grandes valores de D sofrem mais atenuação e tendem a ser mais escuros, enquanto que, num mapa ADC os tecidos com maior valor D são os mais claros (Mori & J. Zhang 2006; Buxton 2009).

No entanto, devido à alta sensibilidade dos gradientes de difusão a MRI de difusão pode conter artefactos. Estes referem-se a *píxeis* que não representam de uma forma verdadeira a anatomia do corpo a ser estudado. Estes podem causar problemas em futuras análises (Brown & Semelka 2003; Hodneland et al. 2012).

Os artefactos podem ser criados devido a diferentes razões. Os campos que se alteram com o tempo com múltiplas excitações das RF e a rápida troca de gradientes magnéticos fortes podem induzir a correntes de *Foucault*. Estas correntes alteram o campo magnético distorcendo geometricamente as imagens (Hodneland et al. 2012). Os movimentos da cabeça tanto pelo sujeito como pelas artérias do sangue podem também distorcer as imagens, estes artefactos afetam essencialmente as imagens de difusão devido à alta sensibilidade destas (Brown & Semelka 2003; Buxton 2009).

A correção destes artefactos nas imagens de difusão é possível, para isso é necessário registar as imagens mais distorcidas com as imagens que não sofrem de nenhum gradiente (imagens com $b=0$) (Mohammadi et al. 2010).

3.2 Anisotropia

Relembrando a analogia à gota de água numa mesa, se a gota ao dispersar toma a forma redonda então o meio onde se encontra é homogéneo, ou seja, a difusão é isotrópica e não existe direções preferenciais (Figura 3.1a) (Beaulieu 2002).

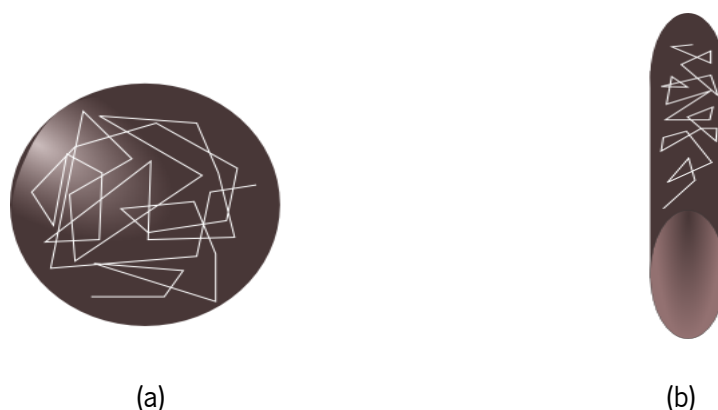


Figura 3.1 Representação do movimento **(a)** isotrópico e **(b)** anisotrópico. Adaptado de Beaulieu (2002)

O cérebro é um tecido biológico com uma estrutura fibrilosa, ou seja, consiste em axónios embalados e alinhados que estão rodeados por células de mielina e que muitas vezes são organizadas em feixes, dificultando o movimento das moléculas de água na direção

perpendicular em relação à orientação dos axónios (Beaulieu 2002; Hagmann et al. 2006). Neste caso, devido às barreiras orientadas, a difusão depende de uma direcção, ou seja, trata-se de uma difusão anisotrópica (Figura 3.1b) (Beaulieu 2002).

A difusão anisotrópica é bem conhecida noutras áreas como a química. Já a ideia da difusão anisotrópica nos tecidos humanos e biológicos surgiu nos primórdios do surgimento de DWI (Beaulieu 2002).

Este tipo de difusão no cérebro está relacionado com a disposição ordenada de fibras com mielina e da substância branca. O facto de existirem estruturas orientadas no cérebro, tais como, invólucros de mielina à volta dos axónios, a membrana do axónio e as neurofibras, impõem barreiras não aleatórias à difusão e assim, reduzem o valor da difusão perpendicular às fibras ao contrário da difusão paralela.

Os diferentes valores de difusão nas várias direcções são representados por diferentes valores de ADC que dependem da orientação da aplicação dos pulsos de gradientes e das direcções das fibras da substância branca (Beaulieu 2002). Se a medição de ADC for feita ao longo das fibras apresentará um valor mais baixo, enquanto que se as medições forem perpendiculares, como haverá mais barreiras, o valor de ADC apresentará um valor mais alto (Mori & J. Zhang 2006).

Pelo contrário, a substância cinzenta como não apresenta uma estrutura de fibras orientada, não é expectável que apresente uma estrutura anisotrópica (Beaulieu 2002).

3.3 Tensor de Difusão e Tratografia

A orientação das fibras na substância branca é medida em termos dos eixos (x , y e z), no entanto, essa medição não é linear. Para simplificar essa questão, as medições ao longo dos diferentes eixos podem ser caracterizados por uma elipsoide 3D (Figura 3.2b) (Mori & J. Zhang 2006; Buxton 2009).

Para a caracterização da elipsoide só são necessários 6 valores: os valores do comprimento dos vetores que a caracteriza (*eigenvalues* - λ_1 , λ_2 e λ_3) e das suas orientações (*eigenvectors* - ν_1 , ν_2 e ν_3). Estes valores não podem ser medidos diretamente, por isso, um elipsoide de difusão pode ser representado por um tensor, uma matriz 3*3 simétrica. Devido ao facto de ser simétrica, só são necessários 6 valores para definir a difusividade (Kingsley 2006; Mori & J. Zhang 2006; Buxton 2009).

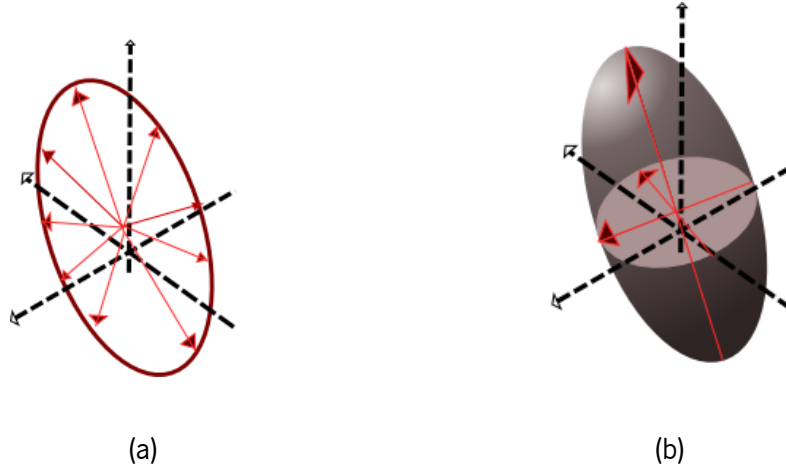


Figura 3.2 Representação das medidas de difusão através de **(a)** múltiplos eixos, que é estimada numa **(b)** forma elipsoide. Adaptado de (Mori & J. Zhang 2006).

Na Equação (3.1), observa-se a matriz que define D , o vetor \vec{u} representa os *eigenvetores* com os quais D é medida (Buxton 2009; Suetens 2009).

$$D = \begin{pmatrix} u_x & u_y & u_z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_x \\ u_y \\ u_z \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Como só existem 6 componentes desconhecidas na matriz, ao medir as seis componentes, o cálculo de todo o tensor de difusão é exequível. Uma abordagem comum ao cálculo de D é a aquisição de uma imagem com $b=0$, e seis imagens com aproximadamente $b=1000\text{s/mm}^2$ com pulsos de gradiente aplicado ao longo de seis diferentes direções (Buxton 2009).

Com os seis valores obtidos nessas direções, é possível o cálculo do tensor de difusão em cada *vóxel*, gerando-se assim a DTI (Buxton 2009).

Dois parâmetros úteis para os estudos clínicos sobre a integridade da substância branca, resultantes dos componentes do tensor, são a FA e a MD. A última métrica é a média dos três *eigenvalues* e representa a parte isotrópica do tensor de difusão, ou seja, se existem barreiras para a livre difusão. O valor da FA representa o grau de anisotropia da difusão. Este valor varia de 0 – quando não existe anisotropia – até 1 – quando um dos *eigenvalues* é muito maior que os outros dois (Buxton 2009; Thomason & Thompson 2011).

O cálculo destas métricas facilitam a análise da integridade da substância branca, pois quando esta se encontra danificada ou atrofiada, o valor de MD tende a ser maior devido ao aumento da difusão livre, enquanto que o FA diminui devido à falta de direções preferenciais do movimento (difusão isotrópica).

O DTI fornece um vetor em cada *vóxel* com a orientação dominante das fibras locais de substância branca, possibilitando o mapeamento de traços de fibras da substância branca. Assim, este mapeamento de traços, tratografia (Figura 3.3), permite a revelação das trajetórias 3D dos traços de fibras, da forma e da integridade das conexões (Thomason & Thompson 2011). A partir de um determinado ponto (*seed point*) uma fibra é criada com uma trajetória baseada nos vetores dos *vóxeis* locais baseados no DTI, o próximo ponto para estimação da trajetória é definido pelo *step size* que se trata do tamanho do passo a dar para a propagação da fibra (Mori & van Zijl 2002; Buxton 2009). No entanto, a trajetória não pode propagar continuamente, sendo necessário a existência de critérios de paragem. O mapeamento das fibras ocorre na substância branca, onde o valor de FA é maior que na substância cinzenta, constituindo um dos critérios de paragem: a definição do limite inferior de FA (Mori & van Zijl 2002).

Outro critério de paragem é a definição de um ângulo mínimo das direções das fibras de forma que as curvaturas sejam consistentes (Mori & van Zijl 2002).

Deste modo, a tratografia fornece um conhecimento anatômico importante para, por exemplo, planeamento de neurocirurgias (Thomason & Thompson 2011).

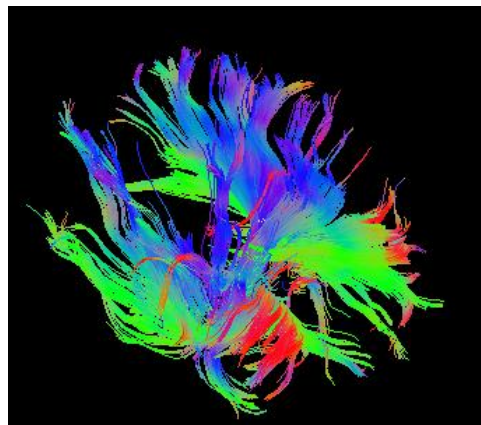


Figura 3.3 Tratografia do putamen (esquerdo e direito) usando a aplicação *TrackVis*.

3.4 Aplicações Clínicas da DTI

Os métodos de análise da DTI permitem a deteção pré-clínica de sinais de doenças, avaliação de tratamentos e estudos de relação entre doenças (Thomason & Thompson 2011).

Outra grande aplicação é a avaliação da isquemia cerebral e de acidentes vasculares cerebrais. Com uma isquemia e a perda de oxigénio nos tecidos, o valor de ADC dos tecidos afetados diminuirá (Brown & Semelka 2003).

Estudos têm sido feitos que provam a correlação das métricas da DTI (como FA) com doenças neuro-psiquiátricas (e.g. demência, esquizofrenia, bipolaridade, ansiedade), doenças de desenvolvimento (e.g. autismo, hiperatividade, dislexia), doenças neurogenéticas, de movimento e com o quociente de inteligência. Neste contexto, a MRI torna-se importante essencialmente em 5 áreas clínicas: na deteção de indicadores de doenças, facilidade na avaliação do tratamento, deteção de anomalias microestruturais não detetadas pela MRI estrutural, cálculo da variabilidade fenotípica e para examinar a relação de estrutura-função numa doença (Thomason & Thompson 2011).

3.5 Aplicações Informáticas da DTI

Da mesma forma que nas aquisições das imagens estruturais, nas aquisições de difusão é necessário uma conversão dos ficheiros DICOM resultantes para outro formato legível às aplicações de análise. Como as aquisições de difusão são sensíveis ao movimento, é indispensável o pré-processamento de forma a corrigir as correntes de *Foucault* e de movimentos da cabeça. As imagens corrigidas poderão ser usadas para cálculo de tensores, gerando a DTI e posterior computação da tratografia. As várias ferramentas apresentadas executam algumas das funcionalidades de processamento da imagem DWI.

1. DtRecon e Tracula

Dt_recon e *Tracula* são duas ferramentas que estão incluídas na aplicação *FreeSurfer* e os ficheiros resultantes do processamento são compatíveis com o *FSL*.

Dt_recon é um comando do *FreeSurfer* que conduz a um processamento das imagens de DWI. Este comando efetua um pré-processamento das imagens DTI/DWI, também efetua um registo nas imagens estruturais já construídas pelo *FreeSurfer*. A realização do *dt_recon* gera ficheiros de análise das métricas (e.g. FA) (Martinis Center for Biomedical Imaging 2008).

Tracula é uma ferramenta inserida no *FreeSurfer* e no *FSL* que permite a reconstrução automática dos conjuntos de fibras da substância branca através das imagens da DTI. Esta ferramenta utiliza a tratografia probabilística com as zonas anatómicas principais. *Tracula* também é utilizado para o pré-processamento das imagens de DWI (usando o comando

dt_recon), para o correção das imagens DWI e MRI estrutural uma na outra e num espaço comum, para construção das distribuições volumétricas das 18 principais fibras da substância branca e ainda para extração das estatísticas das medidas de difusão (e.g. FA, MD) para cada conjunto de fibras construído (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012c)

Para executar este comando é necessário construir um ficheiro de configuração onde está definido a localização do ficheiro de difusão, os *bvals* e os *bvect*, assim como as fibras a serem processadas entre outros parâmetros (Martinos Center for Biomedical Imaging 2012c).

O comando desta ferramenta pode ser executado em 3 partes: o pré-processamento; a execução do comando do FSL – *bedpostx* – que encaixa num modelo de *ball-and-stick*, e ainda a reconstrução das fibras.

:trac-all -prep -c ficheiroConfiguração (3.1)

O comando (3.1) refere-se ao pré-processamento. Este só pode ser executado no sistema operativo *MacOS* devido à falta de uma biblioteca: *jot*. No entanto, mesmo sendo executado nesse sistema operativo, esta ferramenta exige requisitos mínimos de memória RAM elevados.

Este método não é viável, pois é necessário valores de RAM muito elevados, para além de estar limitada ao sistema operativo *MacOS*.

2. TrackVis e Diffusion Toolkit

A aplicação *TrackVis* é uma ferramenta de *software* capaz de visualizar e analisar os dados das fibras de uma tratografia a partir de uma imagem de MR de difusão.

As vantagens desta aplicação relacionam-se com o facto de poder ser utilizado em várias plataformas, assim como a possibilidade de executar um leque de comandos relacionados com a imagem de difusão e tratografias, de uma forma simples e fácil (Ruopeng Wang & Van J. Wedeen 2012).

Uma aplicação complementar ao *TrackVis*, é o *DTK*. Este é um conjunto de comandos que fornece reconstrução de dados e o cálculo das direções das fibras nas imagens MR difusão (Ruopeng Wang & Van J. Wedeen 2012).

3. 3D Slicer

3D Slicer (comummente designado por *Slicer*) é uma aplicação livre para visualização e análise de imagens de RM (Pieper et al. 2004). Esta aplicação tem a capacidade de manusear

as duas modalidades da MRI (estrutural e difusão) apresentadas. Além disso, o correção multimodal torna-se muito flexível pois possibilita a escolha de parâmetros (e.g. número de amostras, o tipo de registo).

Uma das ferramentas utilizadas por esta aplicação utilizando as imagens de difusão é o cálculo dos tensores através das imagens de DWI.

As imagens obtidas da RM estão em formato DICOM e como esta aplicação utiliza ficheiros em formato NRRD (*Nearly Raw Raster Data*) então é necessário uma conversão utilizando o módulo *DICOM to NRRD Converter* (Figura 3.4) onde a diretoria com os ficheiros *DICOM* é inserida em *Input DICOM Data* e o ficheiro NRRD é definido pelo *Output Filename*.



Figura 3.4 Janela de visualização da conversão dos ficheiros *DICOM* em NRRD.

Para o cálculo de tensores, a conversão dos ficheiros *DICOM* da DWI é muitas vezes omissa pois utilizam-se imagens resultantes de outras aplicações, como por exemplo, de aplicações de correção de movimentos das imagens de difusão. Depois da importação do ficheiro da imagem de difusão, em *Modules* selecciona-se o módulo *Diffusion Tensor Estimation*, onde os parâmetros são definidos da seguinte forma:

- *Input DWI Volume* – DWI
- *Output DTI Volume* – Create new DiffusionTensorVolumeRename...→DTI
- *Output Baseline Volume* – Create new VolumeRename...→DTI_base
- *Otsu Threshold Mask Output DTI Volume* – Create new Volume→Rename...→DTI_mask
- *Estimation Parameters*→WLS

Os parâmetros que não estão descritos anteriormente, são os definidos por defeito. De seguida clica-se em *Apply*.

Este comando irá calcular os tensores das imagens de difusão adquiridas, úteis para posterior análise pois o ficheiro DTI contém os dados das direções das moléculas de água. Assim como será necessário para a criação de tratografias.

4. Gtract e DTIPrep

Gtract e *DTIPrep* são ferramentas de pré-processamento da DTI que podem ser incorporados no *Slicer* e permitem as correções de movimento e das correntes de *Foucault*. A aplicação *DTIPrep* trata-se de uma *pipeline* que executa processamento das imagens DTI usando, também, comandos da ferramenta *Gtract*.

Gtract é uma aplicação que fornece uma linha de trabalho de todo o processamento de dados da DTI (3D Slicer 2010).

O comando *gtractCoregBvalues* – Comando (3.2)– permite a correção de artefactos de movimento nas imagens DWI. Abaixo está o comando usado, em que a imagem a deslocar e a imagem fixa é a DWI (em formato NRRD), pois contém as imagens em que $b=0$.

```
:gtractCoregBvalues --fixedVolume dwi.nhdr --movingVolume (3.2)
dwi.nhdr --outputVolume dwi_ec.nhdr --eddyCurrentCorrection -
-maximumStepSize 0.1 --relaxationFactor 0.25 --
outputTransform ecTransform.tfm
```

O *DTIPrep* é uma aplicação que de forma automática processa um protocolo para controlo da qualidade e da preparação da DTI/DWI.

Esta aplicação executa uma *pipeline* (numa janela de visualização ou em linha de comandos) que é capaz de converter os ficheiros *DICOM* para *NRRD*, verificar a informação da imagem de difusão, assim como verificar a intensidade dos artefactos nos cortes e corrigir os artefactos de movimento e das correntes de Foucault. Esta pipeline, para as correções, utiliza os comandos da aplicação *Gtract* (NITRC 2011).

Para o pré-processamento, usando *DTIPrep*, o primeiro passo a efetuar é a conversão dos ficheiros *DICOM* em *NRRD*, usando para isso o Comando (3.3).

```
:DICOMToNRRDConverter --inputDICOMDirectory (3.3)
PastaDICOM/ --outputVolume dwi.nhdr
```

Com este último comando é gerado um ficheiro: *dwi.nhdr* que será o ficheiro de *input* da aplicação que fará as correções necessárias para uma melhor imagem de difusão. Esta verificação e correção de artefactos e de intensidades, a computação da DTI e ainda a determinação da baseline são efetuadas pelo comando *DTIPrep* – Comando (3.4).

```
:DTIPrep -w dwi.nhdr -p protocol.xml -d -c (3.4)
```

Cada procedimento deste comando (e.g. verificação de gradientes, verificação e correção do movimento da cabeça, computação da DTI) e os parâmetros respetivos estão definidos no protocolo que está em formato *xml*. Este ficheiro pode ser criado pela aplicação usando os procedimentos e parâmetros *default* baseados no ficheiro *dwi* de *input* (etiqueta *-d* no comando apresentado anteriormente).

A alteração deste protocolo pode ser efetuada na aplicação gráfica da *DTIPrep* e guarda-lo após alteração. Na execução do comando usando um protocolo alterado, a etiqueta *-d* estará omissa.

O output deste comando são os ficheiros dos tensores gerados pelo ficheiro de *input*, a *baseline* e os ficheiros que apresentam os resultados do pré-processamento da DTI.

No entanto, os ficheiros DTI não são legíveis no *Slicer*, desta forma, os ficheiros de saída utilizados são somente o DWI já pré-processado. Além disso, em alguns casos a verificação dos gradientes ocorre com erro, visto que este não é um passo relevante no pré-processamento, o protocolo poderá ser alterado, de forma que os tensores não sejam calculados e os gradientes não sejam verificados (Figura 3.5).

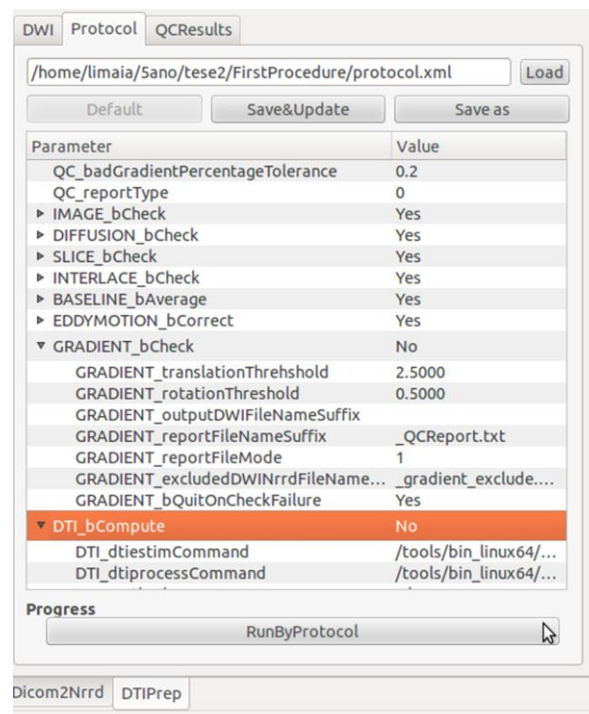


Figura 3.5 Alteração dos parâmetros do protocolo na aplicação *DTIPrep*.

5. DTI Fiber Tracts Statistics

DTI Fiber Tracts Statistics é uma ferramenta que permite obter informação estatística sobre a difusão na substância branca ligada as fibras, para além de ser possível a extração de dados de complementos geométricos relacionados obtidos pela tratografia, relacionados com as medidas de integridade da substância branca.

Esta aplicação – Comando (3.5) – utiliza os ficheiros de tratografia em formato *vtk* para os cálculos de estatísticas das invariantes de difusão tais como FA, MD, difusividade axial e difusividade transversal.

```
:dtitractstatCLP --parameter_list fa,md -i (3.5)
tratography.vtp -o stats.fvp
```

A partir desta ferramenta podem-se obter as estatísticas FA e MD relativas as fibras resultantes da criação de tratografia do *Slicer*. Para isso utilizasse o comando apresentado acima, em que o ficheiro resultante apresenta as estatísticas (FA e MD) para cada fibra de cada tratografia.

Capítulo 4

Multimodalidade e Corregisto

“In the last five years, multimodal neuroimaging has become the most popular approach to study pathophysiology of diseased brain” (Cerasa et al. 2012)

As análises efetuadas só com as imagens de uma única modalidade da neuroimagem podem levar a diagnósticos precipitados, sendo que a análise combinada de várias modalidades traz um leque mais vasto de resultados (Moser et al. 2009). Várias investigações são feitas usando a intermodalidade para estudos sobre alterações do cérebro com o avanço da idade assim como com a evolução de algumas doenças (Fjell et al. 2008; Westlye et al. 2010; Y. Wang et al. 2011; Hodneland et al. 2012).

Uma comparação entre uma MRI estrutural típica (T1) e MRI de difusão é um procedimento que tem vindo a revelar-se importante devido à relação entre a estrutura da substância branca e as métricas usadas na MRI de difusão (Thomason & Thompson 2011).

As imagens resultantes das diferentes modalidades da MR têm diferentes orientações, resoluções e dimensões. Por isso, para uma análise multimodal é crucial o registo das imagens ou seja, é necessário que as imagens estejam definidas no mesmo espaço (Hodneland et al. 2012). Para isso, existem duas abordagens, ou uma imagem é corregistada noutra, neste caso, como só uma imagem se altera diminuirá erros e recursos, ou as duas imagens são normalizadas, ou seja, no seu processamento estas estarão num espaço comum.

A normalização consiste na transformação das imagens num espaço conhecido. As transformações mais conhecidas são o *Talairach* e o MNI. Este último consiste numa média dos cérebros de Montreal Neurological Institute (MNI). O atlas *Talairach* consiste na transformação do cérebro de acordo com a orientação dos eixos definidos pela linha que liga a comissura anterior à comissura posterior (Brett et al. 2001). Como as imagens encontram-se num espaço comum (MNI e *Talairach*) é possível a análise multimodal.

Fjell et al. (2008) estudaram a substância branca usando a segmentação da MRI estrutural e os dados DTI, que relevaram relações entre os dados estatísticos da MRI estrutural e da DTI com idade. Hodneland et al. (2012) sugerem um fluxo de trabalho para a análise multimodal com o objetivo de estudar o desenvolvimento do cérebro com a idade, no entanto, como este é destinado para o correção das diferentes imagens das modalidades MRI de muitos sujeitos ao mesmo tempo, pode levar à criação de erros relativos a parâmetros e é limitado em termos de cálculo das várias métricas da DTI.

Estes estudos revelaram que um dos grandes desafios é o complexo correção da DTI, pois as transformações destas imagens podem levar à alteração das orientações intrínsecas nas

medições da difusão (Studholme 2008). Devido a este facto, optou-se por efetuar um registo da imagem ponderada T1 (MRI Estrutural) para o espaço DTI.

Os tipos de registos da MRI Estrutural com o espaço DTI que serão abordadas neste trabalho são três: registo *rígido*, *Affine* e *Bspline*.

O registo *rígido* (Figura 4.1a), a forma mais simples de registo, consiste só em rotações e translações, ou seja, têm 6 graus de liberdade (três de translação e três de rotação). Este registo é definido pela Equação (4.1) em que um ponto (x_1, x_2, x_3) na imagem original corresponde a um ponto (y_1, y_2, y_3) no espaço transformado utilizando uma matriz R e um vetor t (Friston et al. 2006).

$$(y_1, y_2, y_3) = R \times (x_1, x_2, x_3) + t \quad (4.1)$$

O registo *Affine* (Figura 4.1b) consiste num mapeamento em que um ponto de uma imagem corresponde a um ponto noutra espaço. A função de mapeamento é definida pelas Equações (4.1–4), nas quais se observa que este tipo de registo utiliza 12 graus de liberdade (m_{ij}) (Friston et al. 2006).

$$y_1 = m_{11}x_1 + m_{12}x_2 + m_{13}x_3 + m_{14} \quad (4.2)$$

$$y_2 = m_{21}x_1 + m_{22}x_2 + m_{23}x_3 + m_{24} \quad (4.3)$$

$$y_3 = m_{31}x_1 + m_{32}x_2 + m_{33}x_3 + m_{34} \quad (4.4)$$

O registo *B-spline* (Figura 4.1c), utiliza métodos de interpolação que usam a soma das diferenças dos quadrados para o registo (Y. Wang et al. 2011).

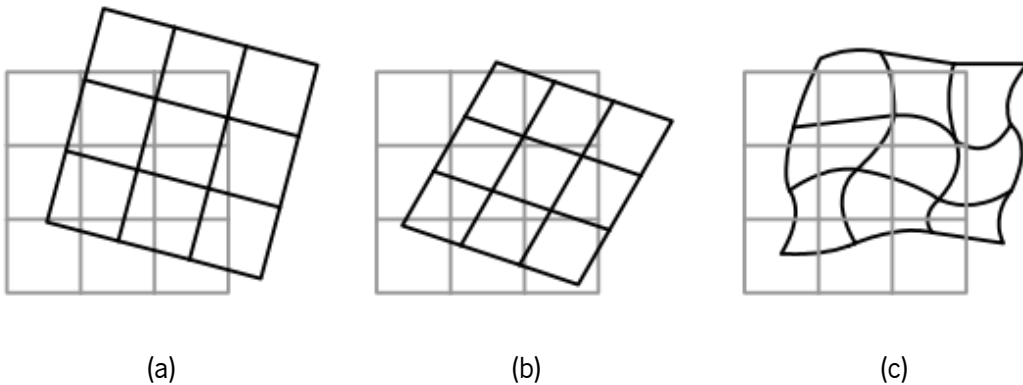


Figura 4.1 Esquema representativo do registo **(a)** rígido, **(b)** Affine e **(c)** B-spline. Retirado de Veugen (2010)

Estes algoritmos de registo são utilizados para o correção das imagens. Algumas das aplicações utilizadas permitem a escolha de qual/quais algoritmos a utilizar.

O correio da MRI Estrutural (T1) e DTI, o pré-processamento e o pós-processamento são definidos nos fluxos apresentados de seguida.

4.1 Fluxos de Processamento

Algumas das aplicações de processamento da DTI e da MRI Estrutural foram anteriormente abordadas. Neste capítulo, o objetivo é dar a conhecer as diferentes combinações da utilização das várias aplicações, tendo em atenção o formato de ficheiros de *output* e *input*, o tempo e os recursos gastos no processamento das imagens, a capacidade de obter dados estatísticos relevantes e a capacidade de processamento automatizado.

Neste contexto, o fluxo de processamento a ser criado deve cumprir os seguintes requisitos:

- Permitir o processamento dos dados da MRI Estrutural: segmentação e cálculo de volumes.
- Permitir o processamento dos dados da MRI Difusão: correção dos artefactos (correntes de *Foucault* e movimentos da cabeça), cálculo do tensor de difusão, cálculo das métricas de difusão (principalmente FA e MD) e visualização da tractografia.
- Permitir a conjugação dos resultados das análises da MRI estrutural e DTI: visualização da tractografia de cada região anatómica segmentada e computação das métricas de difusão por região segmentada.
- Apresentação modular, ou seja, cada etapa do fluxo é implementada individualmente permitindo que a deteção e correção de erros sejam realizadas mais facilmente e que análises também sejam efetuadas com o gasto mínimo de recursos.
- Utilizar programas cuja execução possa ser posteriormente automatizada.
- Utilização de ferramentas e aplicações de utilização livre

Na análise das várias aplicações informáticas já abordadas anteriormente, foi possível gerar vários fluxos de processamento que serão apresentados. Os fluxos de processamento são diferentes dependendo das capacidades de cada aplicação informática e do formato de ficheiros de *input* e *output*. Como só uma aplicação – *FreeSurfer* – se mostrou viável na análise, construção e segmentação das imagens estruturais (T1), todos os fluxos apresentados contêm a linha de procedimentos da reconstrução utilizando essa aplicação.

4.2 FSL, Diffusion Toolkit e TrackVis

Neste fluxo de trabalho proposto, é usado um módulo do *FreeSurfer* – *dt_recon* – para o pré-processamento das imagens DTI. Os dados resultantes deste são utilizados no DTK que irá computar os tensores de difusão das imagens de difusão corrigidas. Esta aplicação também fornecerá os valores de FA e ADC (que será o mesmo valor que MD)

Na aplicação do *dt_recon*, os valores dos vetores não são reconhecidos nos ficheiros DICOM obtidos pelo equipamento, por essa razão, é necessária a utilização do comando *dicom2nii* que consegue gerar esses ficheiros.

Executando o comando *dicom2niigui*, arrasta-se para a janela criada (Figura 4.2) o primeiro ficheiro DICOM das imagens de DWI. Na pasta das imagens de DICOM, irão surgir três ficheiros: um *NIFTI* (*dti.nii.gz*) e dois ficheiros de texto (*dti.bvals* e o *dti.bvecs*).



Figura 4.2 Janela de visualização do *dcm2nii*

O *dt_recon* utiliza estes ficheiros para o pré-processamento e criação de um ficheiro de texto (*register.dat*) que permitirá o registo de imagens no espaço DTI – Comando (4.1).

```
:dt_recon --i dti.nii.gz --b dti.bval dti.bvec --s (4.1)
nome_sujeito_freeSurfer --o dti
```

Partindo dos ficheiros gerados é possível o corregisto de um ficheiro de segmentação (que está no espaço das imagens estruturais) no espaço da DTI. Para isso, utiliza-se o ficheiro

register.dat gerado com o comando anterior. Na linha de comandos é executado o seguinte Comando (4.2).

```
:mri_vol2vol --reg register.dat --mov tensor.nii --o (4.2)
ASEG_reg.mgz --interp nearest --targ asegmgz --inv
```

Ao realizar este comando, será gerado um ficheiro de segmentação (e.g. *ASEG*, anteriormente gerado com a reconstrução do *FreeSurfer*) corregistado no espaço da DTI (*aseg_reg.mgz*), este ficheiro será útil para seleção de *labels* e visualização dessas tratografias na aplicação do *TrackVis*.

Os ficheiros resultantes do *dt_recon* e do posterior corregisto permitem a visualização, na aplicação do *TrackVis*, da tratografia referente a cada *label*. Para facilitar esse processo, separa-se cada *label* usando os Comandos (4.3) e (4.4).

```
:mri_convert ASEG_reg.mgz ASEG_reg.nii.gz (4.3)
```

```
:fslmaths ASEG_reg.nii.gz -uthr 251 -thr 251 (4.4)
label1.nii.gz
```

Este último comando gera uma imagem (*label1*) só com as labels abaixo (*uthr*) de 251 e as acima (*thr*) de 251, ou seja, neste exemplo, só a *label* com o número 251 aparecerá na imagem gerada.

Esta *label* é adicionada como *ROI* na aplicação do *TrackVis*, que por sua vez, é usada para extrair as métricas (eg. FA) das imagens da DTI.

4.2.1 Diffusion Toolkit e TrackVis

Com o *DTK* é possível a criação da tratografia de todo o cérebro. Para isso, utiliza-se DWI pré-processado com a ferramenta do *dt_recon* (explicado na secção 3.5) – *dwi-ec.nii*. Os parâmetros no *DTK* devem estar definidos como se observa na Figura 4.3.

Na aplicação *TrackVis*, abre-se a tratografia representada no ficheiro com formato *trk* através do menu File. Seleciona-se o ficheiro *dti.trk* (resultante da aplicação *DTK*) e aparecerá uma tratografia de todo o cérebro. Para seleção da tratografia de uma só parte (*label*), no menu *ROI* seleciona-se *New ROI From Nifti/Analyze Image* e é escolhida a imagem onde está a *label* criada (explicado anteriormente) – *label1*, neste exemplo. No lado direito da aplicação, em *label1*, com o botão direito do rato seleciona-se *Create New Track Group*. E aparecerá um novo

conjunto de traços, que pode estar escondido dentro da tratografia do cérebro inteiro, por isso esconde-se essa tratografia – em *Track 1* com o botão direito do rato clica-se em *Hide*. Aparecerá no ecrã principal a tratografia referente àquela *label* (Figura 4.4).

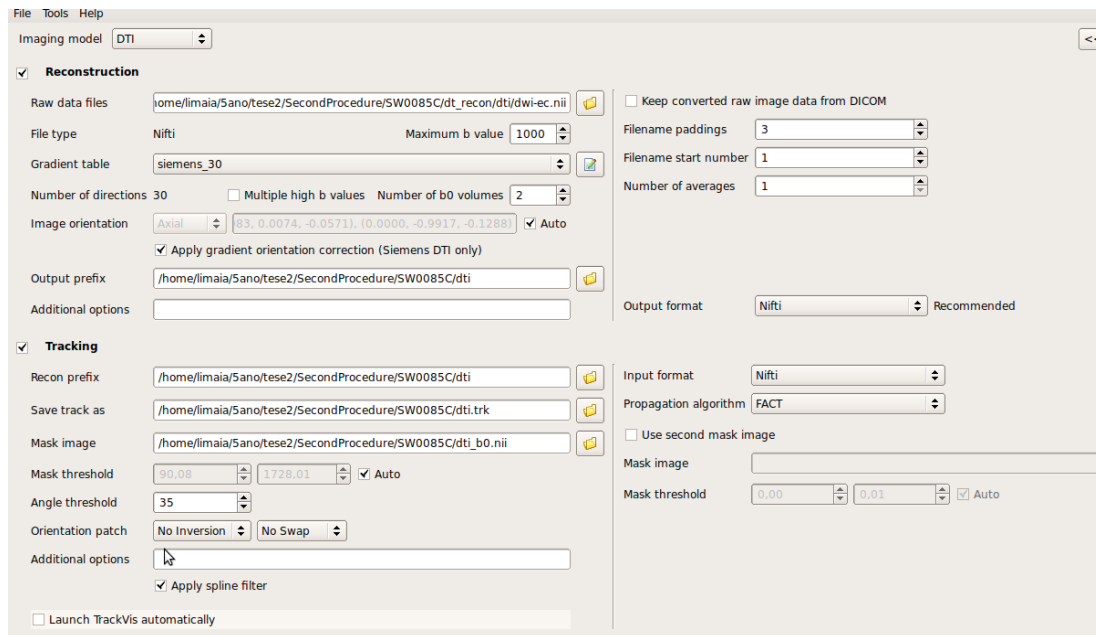


Figura 4.3 Definição dos parâmetros na aplicação Diffusion Toolkit.

Outra forma de selecionar as diferentes *labels* da segmentação é utilizando o ficheiro *ASEG_reg.nii* através menu *File* → *Load Segmentation*, e como *look up table* escolher o ficheiro *FreeSurferColorLUT.txt* que se encontra na diretoria do *FreeSurfer*. Essa segmentação aparecerá no menu do lado direito. Em *Segmentation* (no canto inferior direito) é escolhe-se a *label* a ativar. Depois de ativar a *label*, com o botão direito do rato seleciona-se *New TrackGroup From Segmentation*.

4.2.2 Análise pelo FreeSurfer/FSL

Usando os ficheiros resultantes do *dt_recon* e o ficheiro de segmentação no espaço da DTI, é possível proceder às várias análises existentes em cada *label*. Neste exemplo, será executada a análise da FA na *label* 251 do *ASEG* (corpo caloso posterior). Para uma melhor análise é aconselhável que o ficheiro FA esteja corregistado no espaço da estrutural, para isso, com o ficheiro *register.dat*, o corregisto é executado, utilizando os Comandos (4.5) e (4.6).

```
:mri_vol2vol --mov fa.nii --reg register.dat -fstarg (4.5)
--interp nearest --o fa.anat.mgh
```



```

:mri_segstats      --seg      asegmgz      --ctab
'/usr/local/freesurfer/FreeSurferColorLUT.txt'  --  (4.6)
id 251 --i fa.anat.mgh --sum faDti.stats

```

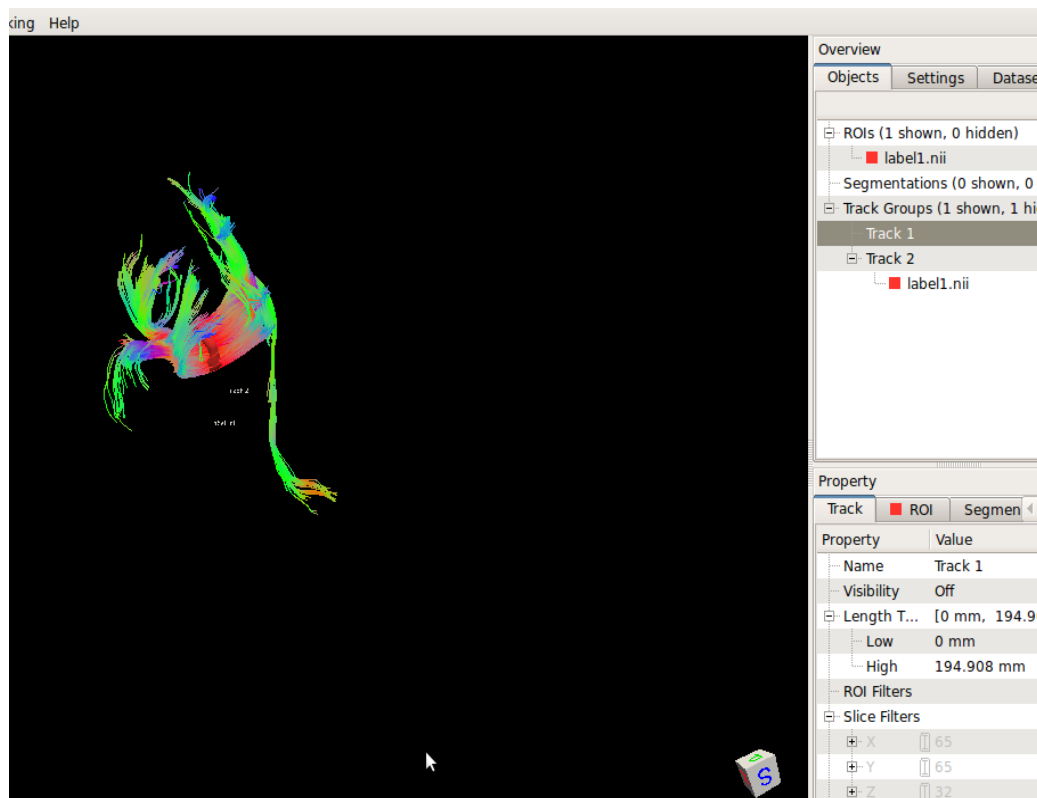


Figura 4.4 Visualização da tratografia do corpo caloso (parte posterior) usando TrackVis

4.2.3 Análise pelo TrackVis

Através dos dados resultantes é possível a exportação dos dados relativos à análise da DTI (FA e MD). Para tal, é necessário importar uma imagem de FA, seleciona-se o ficheiro de FA processado pelo DTK (*dti_fa.nii*), em *File* → *Load Image*. No menu *TrackGroup* seleciona-se a opção *Statistics*, aparecerá a janela como se apresenta na Figura 4.5, para exportar os dados de FA só daquela *label* para um ficheiro de texto, basta selecionar *Track2* e *dti_fa* e clicar em *Exportar*.

Para outros dados como o MD, pode-se calcular usando o ficheiro de ADC (*dti_adc*) processado pelo DTK, e procedendo da mesma forma que no cálculo de FA.

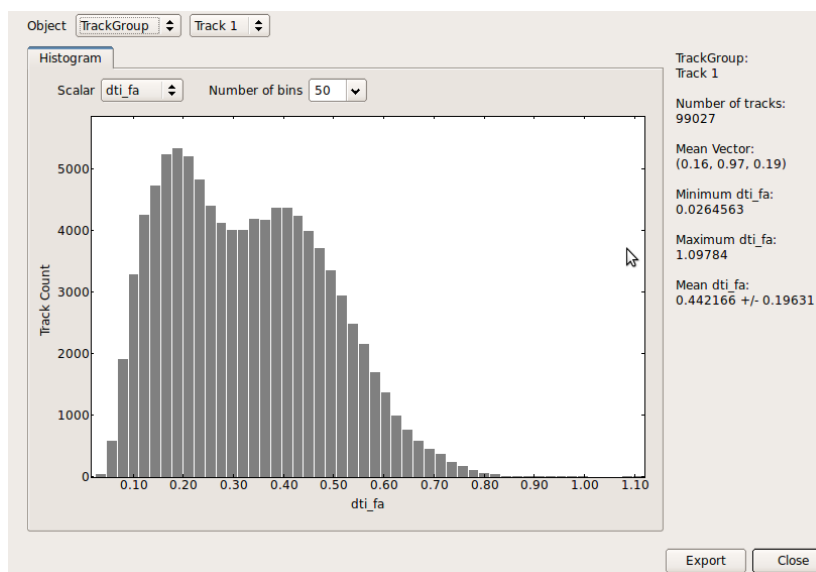


Figura 4.5 Histograma das estatísticas de FA do corpo caloso posterior usando o TrackVis.

4.3 DTIPrep, Slicer e MatLab

Neste fluxo, será usado o *DTIPrep* para a correção das correntes de *Foucault*, dos movimentos da cabeça e da verificação de gradientes. A imagem de difusão corrigida, as imagens T2 e as imagens T1 resultantes da reconstrução do *FreeSurfer* são utilizadas para o cálculo de tensores e da imagem sem gradientes, assim como para o correção da imagem T1 no espaço da DTI na aplicação *Slicer*. Esta aplicação também permite a criação de tratografias por *labels*.

Utilizando as tratografias resultantes, o MatLab efetua a análise estatística (cálculo das métricas).

4.3.1 Utilização da DTIPrep

A aplicação *DTIPrep* é utilizada neste fluxo para o pré-processamento da DTI, já explicada na secção 3.5.

Com esta aplicação, para além do pré-processamento, também é possível o correção multimodal, utilizando as imagens de difusão corrigidas. Esse correção utiliza as imagens T1 (e as de segmentação que se encontram neste espaço) no espaço da DTI.

Para registar as imagens de segmentação originárias da aplicação do *FreeSurfer* com as imagens da DTI resultantes da aplicação da *DTIPrep* utilizou-se dois módulos disponibilizados no pacote da *DTIPrep*: *BRAINSFit* e *BRAINSResample*.

O comando *BRAINSFit* – Comandos (4.7) e (4.8) – é utilizado para um registo da imagem T2 no espaço da baseline e da imagem T1 no espaço da T2 já registada (usando o registo *Affine*, *Rigid* e *Bspline*).

```
:BRAINSFit --movingVolume T2.nrrd --fixedVolume (4.7)
Baseline.nrrd --numberOfSamples 200000 --
bsplineTransform transform.tfm --useBSpline --
useAffine --useRigid --outputVolume T2_base.nrrd
```

```
:BRAINSFit --movingVolume brain.nrrd --fixedVolume (4.8)
T2_base.nrrd --numberOfSamples 200000 --
bsplineTransform transformfinal.tfm --useBSpline --
useAffine --useRigid --outputVolume T1_base.nrrd
```

Usando esta última transformada efetua-se uma reamostragem do ficheiro onde está contido a segmentação (*asegm.gz* que é convertida em ficheiro *NRRD* usando o *Slicer*) com o comando *BRAINSResample* – Comando (4.9).

```
:BRAINSResample --outputVolume ASEGfinal.nrrd -- (4.9)
referenceVolume DTIPrepInput_QCed_Baseline.nrrd --
warpTransform transformfinal.tfm --inputVolume
asegnrrd --interpolationMode NearestNeighbor
```

Após execução deste comando, é verifica-se visualmente o registo das imagens no *Slicer*.

No entanto, este processo é inviável para o presente trabalho pois os dados das orientações da DTI não são legíveis nas aplicações de visualização de tratografias utilizados (*TrackVis* e *Slicer*). Assim, optou-se pela utilização do *Slicer* para o correção.

4.3.2 Correção e tratografia com Slicer

Neste processo a versão do *Slicer* utilizada foi o *Slicer* 3.6. Apesar de não ser a versão mais recente, a escolha deveu-se à vasta informação disponibilizada sobre esta versão na *Web*. O correção efetuado consistiu em registar as imagens T1 no espaço da DTI.

No *Slicer*, para efetuar o registo da MRI Estrutural com as imagens DTI, é aconselhável usar as imagens T2. Estas imagens têm um contraste similar ao DTI baseline e por essa razão, obtém-se um melhor registo quando este alinha com o T2, pois as imagens T1 têm uma maior resolução e um diferente contraste nos tecidos.

Como primeiro passo, para o correção, utilizou-se o método do registo da DTI no espaço do T1, pois o registo de um domínio de alta resolução com o T1 num domínio com baixa resolução como a DTI poderá resultar em regiões anatómicas vazias devido a efeitos de interpolação (Hodneland et al. 2012). Para tal procedimento foi seguido o fluxo de trabalho apresentado na página *Web* da aplicação que sugere um registo das imagens T2 no espaço T1 usando o tipo de registo *rigido* e *Affine* seguido de um registo da DTI baseline no espaço T2, que se encontra no espaço T1 usando o tipo de registo *rigido*, *Affine* e *Bspline*. De seguida, o DTI é reamostrado usando a transformada utilizada no passo anterior (NAMIC 2012). No entanto, este registo mostrou-se insatisfatório, pois não se visualizava uma correta tratografia do corpo caloso (um dos componentes da substância branca mais característicos (Giedd 2004) (Figura 4.6). Este resultado poderá dever-se aos processos de interpolação que alteraram os valores dos vetores.

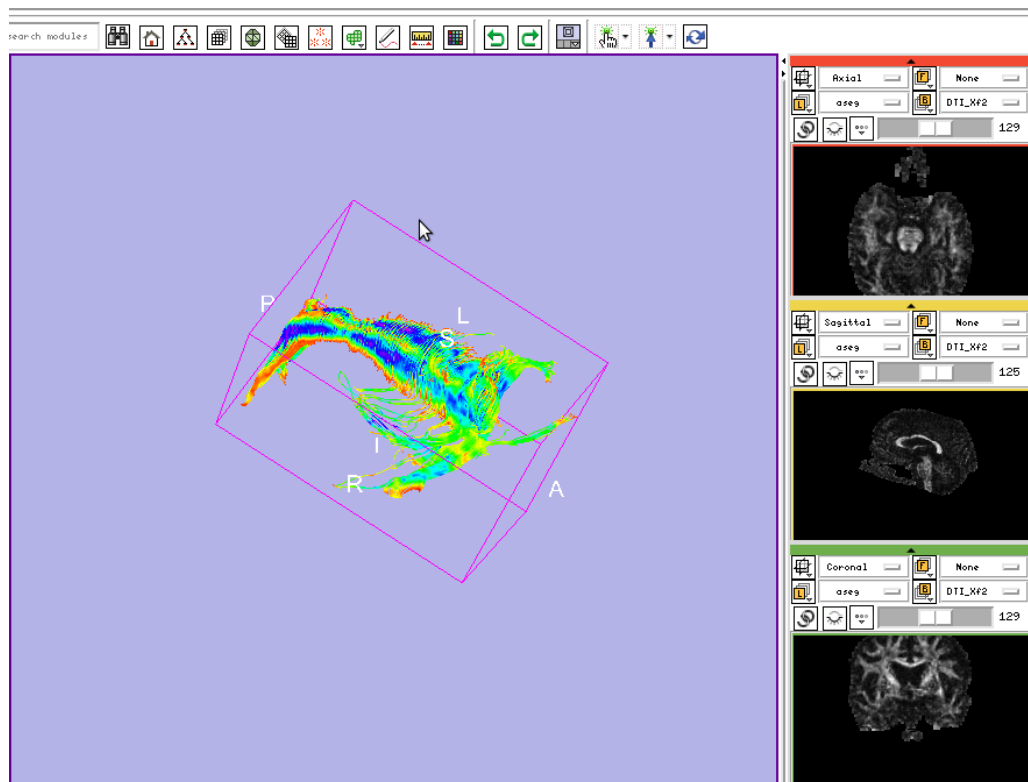


Figura 4.6 Visualização da tratografia do corpo caloso usando a DTI no espaço das imagens da estrutural.

Optou-se, nestas condições, por um correção das imagens T1 no espaço DTI, usando o mesmo esquema apresentado anteriormente, mas invertido.

Como a imagem T2 apresenta uma resolução e contraste semelhante ao DTI *baseline*, o T2 é registado no espaço da *baseline* usando o registo *Bspline*, *Affine* e *rigido* de forma a obter o

melhor resultado possível, obtendo-se o volume *T2_base*. Da mesma forma, as imagens T1 são registadas no espaço da DTI, usando o *T2_base*. O ficheiro de segmentação *ASEG*, resultante do processo de reconstrução do *FreeSurfer* e que se encontra alinhado com o T1, é então registado no espaço da DTI usando a transformada utilizada anteriormente para registar T1 com o DTI. Esse procedimento é descrito de seguida.

Após conversão, pré-processamento e cálculo de tensores, usando o *DTIPrep* e o *Slicer*, respetivamente e de T2¹, os ficheiros resultantes e o ficheiro *brain.mgz* localizado na pasta dos *Subjects* do *Freesurfer* (usado para a reconstrução das imagens T1 do sujeito) são adicionados à aplicação usando *File → Add Data*, seleccionando a opção centrada (Figura 4.7).

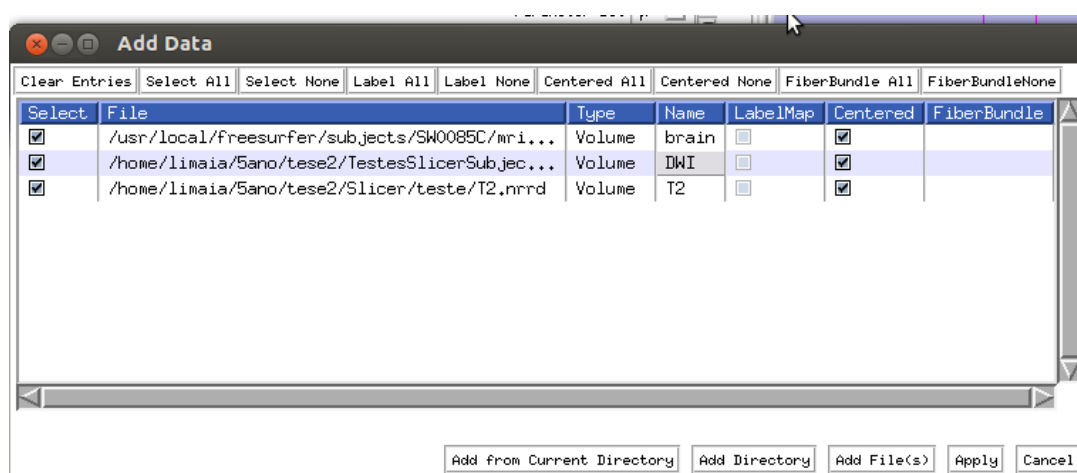


Figura 4.7 Janela da aplicação para adicionar dados, neste caso, T1, DWI e T2.

Na primeira fase, será necessário o cálculo dos tensores das imagens de difusão descrito na secção 3.5. Com os ficheiros resultantes desse comando efetua-se o correção da T2 com a *baseline*.

Em *Modules* selecciona-se *BrainsFit*, onde os seguintes parâmetros são definidos:

- *Fixed Image Volume* – DTI_base
- *Moving Image Volume* – T2
- Seleccionar:
 - *Include Rigid registration phase*
 - *Include Affine registration phase*
 - *Include Bspline registration phase*

¹ Estas imagens poderão ser pré-processadas e o resultado poderá não estar em formato DICOM, por isso a conversão destas imagens neste procedimento é quase sempre omitida, sendo necessário na mesma a importação. Caso esteja em formato DICOM será necessário a conversão para NRRD usando o módulo do *Slicer*.

- *Slicer B-spline Transform* – Create New B-spline Transform → Rename... → TransformT2toDTI
- *Output Image Volume* – Create New Volume → Rename... → T2toDTI
- *Number of Samples* – 200000
- *Number of Grid Subdivisions* – 5,5,5

O número de amostras foi aumentado, assim como o número de subdivisões da grelha foi diminuído de modo a que o correção seja mais preciso.

Após executar o comando é possível a visualização da imagem T2 que está registada no espaço da DTI.

O próximo passo será o correção da imagem T1 para a imagem T2 já registada. No entanto, a imagem *T2_base* contém o crânio, ao contrário da imagem *brain* resultante do *FreeSurfer*. Este facto poderá causar diferenças nos correções, pois o cérebro da imagem *brain* também irá corrigir com o crânio. Assim, nesta fase, será necessário aplicar um filtro na imagem *T2_base* para retirar o crânio. Para isso, aplica-se a máscara da DTI usando o módulo *Mask Image*. Neste módulo aplica-se os seguintes parâmetros:

- *Input Volume* – T2_base
- *MaskVolume* – DTI_mask
- *Masked Volume* – T2_baseMasked
- *Label Value* – 1

Após executar este módulo, o resultado será a imagem *T2_base* sem crânio. Para o outro correção do T1 para o T2 já registado e com a máscara aplicada, utiliza-se o mesmo módulo usado anteriormente (*BrainsFit*). Com as seguintes alterações:

- Fixed Image Volume – T2_baseMasked
- Moving Image Volume – brain
- Slicer B-spline Transform – Create New B-spline Transform → Rename... → TransformT1toT2
- Output Image Volume – Create New Volume > Rename...> T1toT2

Uma visualização a imagem T1 que está registada no espaço da DTI (Figura 4.8) pode ser efetuada após a execução deste módulo.

De seguida, será necessário importar os ficheiros de segmentação necessários para a visualização da tractografia. Neste exemplo, é usado o *asegmgz*, pois este contém as estruturas pertencentes ao corpo caloso. As fibras desta parte do cérebro são bastante características permitindo uma fácil verificação da veracidade/eficácia do processo de registo.

O ficheiro *asegmgz* é importado através do *Add data* (já explicado anteriormente – Figura 4.7), e a opção *LabelMap* é seleccionada.

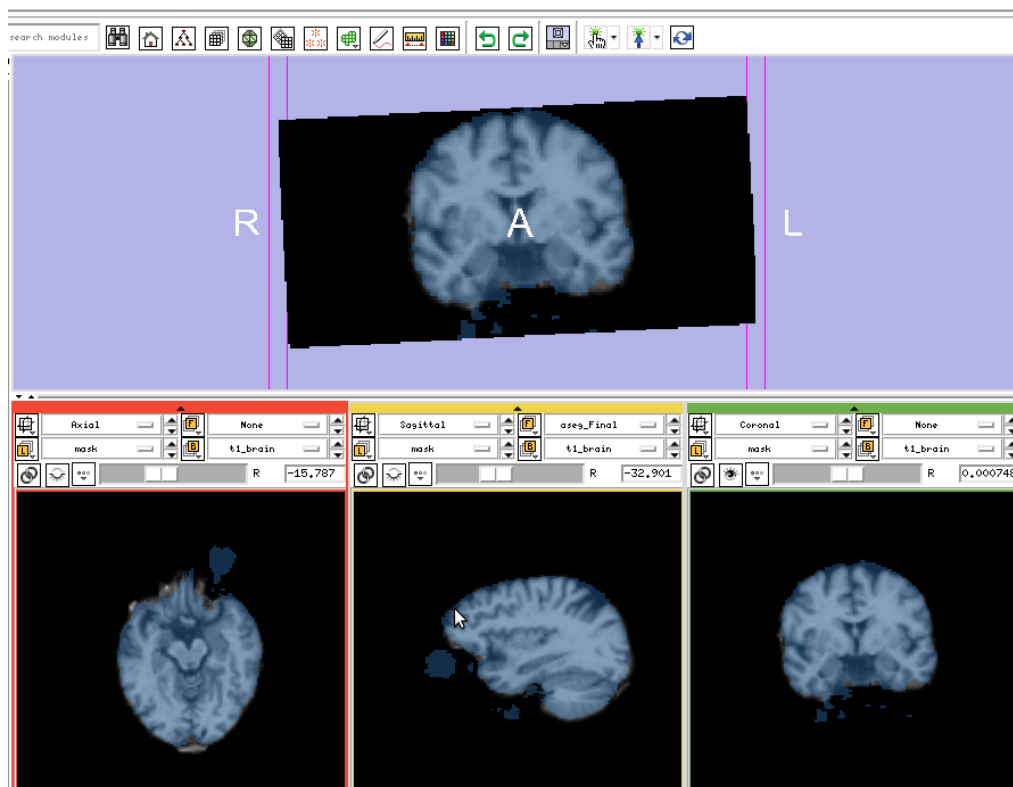


Figura 4.8 Visualização no *Slicer* das vistas do T1 registado no espaço do T2 (que estava no espaço da DTI) com a máscara produzida pelo cálculo dos tensores.

Seleciona-se o módulo *Resample DTI/Scalar/DWI Volume* em que os seguintes parâmetros são seleccionados:

- *Input Volume* – aseg
- *Reference Volume* – aseg
- *Output Volume* – Create New Volume → Rename... → ASEGFinal
- *Transform Node* – TransformT1toT2

O volume criado (*asegFinal*) não está definido como *LabelMap*. Para tal acontecer, no módulo *Volume*, no separador *Info*, selecciona-se a opção *LabelMap* e em *Lookup Table* selecciona-se as do *FreeSurfer* (Figura 4.9 a). Deste modo, é praticável, nas janelas das imagens das diferentes vistas (coronal, axial e sagital) visualizar o *asegFinal* sobreposto ao DTI. Para isso, na camada *L (Label)* selecciona-se *asegFinal*, e na camada *B (Background)* selecciona-se a DTI *_base* (Figura 4.9b).

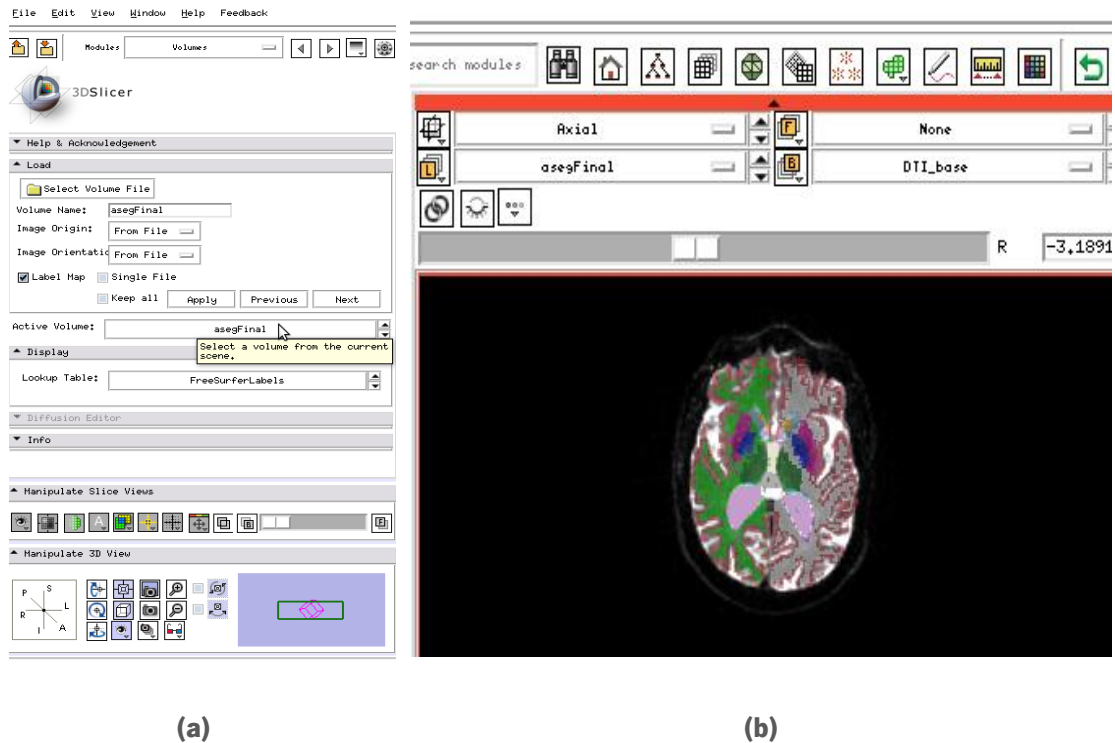


Figura 4.9 (a) Configuração e **(b)** visualização das imagens de segmentação registadas no espaço da DTI.

Para computação e visualização da tratografia existente em cada *label* do ficheiro de segmentação escolhido (como o *ASEG* ou *WMPARC*) utiliza-se o módulo *Labelmap Seeding*. Como exemplo, foi escolhido a *label* do corpo caloso posterior, no qual o número designado é 251 (estas designações podem ser consultadas nos ficheiros de estado que se encontram na pasta *stats* dentro da diretoria do *FreeSurfer*). Neste módulo, os parâmetros são definidos da seguinte forma:

- *Input DTI Volume* – DTI
- *Input Label Map* – asegFinal
- *Output Fiber bundle* – Create New Fiber bundle → Rename... → CC_Posterior
- *Use Index Space*
- *Stopping Mode*
 - FractionalAnisotropy
- *Seeding label* – 251

Depois de executar o comando, é possível a visualização da tratografia da label seleccionada (Figura 4.10).

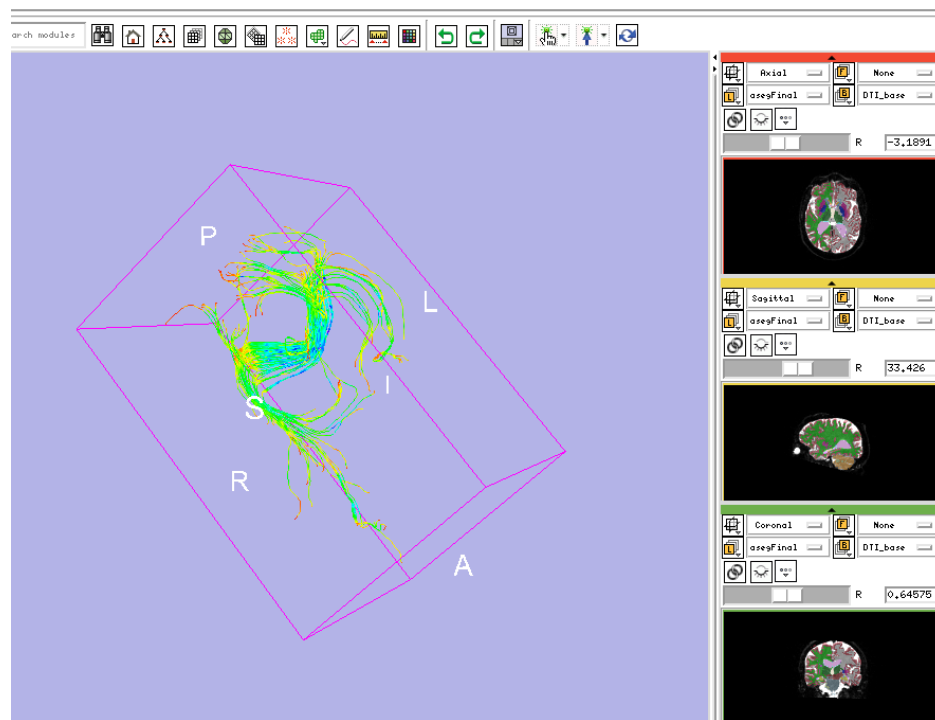


Figura 4.10 Visualização da tratografia da label do corpo caloso posterior.

4.3.3 Cálculo das métricas

Usando os procedimentos explicados anteriormente com a aplicação da *DTIPrep* e do *Slicer3D* é exequível obter estimativas e tratografias de cada estrutura do cérebro individualmente.

O DWI pré-processado (*DWI_QCed*) é utilizado no *Slicer* para o cálculo dos tensores, seguido do correção (já explicado anteriormente) e criação das tratografias.

Após guardar os dados resultantes da aplicação do *Slicer* é factível calcular as medidas para análise (eg. FA e MD) das tratografias calculadas. Para isso, utiliza-se uma biblioteca do *Matlab*: *measureTracts*.

Usando os ficheiros em formato *vtk* (imagem com as fibras da tratografia) resultantes do *Slicer3D*, utiliza-se o Comando (4.10) para o *MatLab* calcular as medidas de análise.

```
:/usr/local/matlab/bin/glnxa64/MATLAB' -nodesktop -
nosplash -r "run
:/usr/local/matlab/bin/measureTracts/measureTracts_
batch.m;quit;"
```

(4.10)

Para que o comando acima apresentado seja viável, é necessário criar um ficheiro: *path.txt* onde se encontram descritos os nomes dos ficheiros *vtk*. Além disso, é preciso alterar o

ficheiro *measureTracts.m*, para que o comando reconheça onde estão os ficheiros, e onde será criado o ficheiro.

No *MatLab*, a difusividade média é calculada através do *trace*. Para tal, divide-se este valor (que é fornecido pelo MatLab) por 3, e assim, obtém-se o valor da MD (Basser & Pierpaoli 1996).

4.4 Gtract, Slicer e DTI Fiber Tracts Statistics

O *DTIPrep* é uma aplicação que envolve vários comandos e não sendo necessário todos, o gasto de recursos é desnecessário. Neste fluxo, utiliza-se somente o comando da *DTIPrep* relativo ao corregisto. As últimas versões beta do *Slicer*, até à data, integram a aplicação *DTI Fiber Tracts Statistics*, uma ferramenta de utilização livre com a qual executa-se o pós-processamento.

Assim, este fluxo é semelhante ao primeiro, as diferenças encontram-se no pré e pós-processamento da DTI.

4.4.1 Processamento e estatísticas

Na linha de comandos utiliza-se o *Gtract* para gerar a imagem do DWI com as correções de movimentos e distorção. À semelhança do fluxo de processamento anterior, o DWI pré-processado é utilizado pelo *Slicer* para a criação das fibras.

Utilizando ainda o *Slicer* é possível a extração de métricas como o MD e o FA. Para tal é necessário a criação de imagens das métricas, e utilizar o módulo *LabelStatistics* para identificar os valores estatísticos das métricas por cada *label*.

O primeiro passo baseou-se na utilização do comando do pré-processamento do *Gtract* para efetuar as correções ao ficheiro de difusão. Com a imagem resultante, é necessário calcular os tensores de difusão usando o *Slicer*, e com a mesma aplicação efetuar o corregisto e a criação de tratografias.

Neste contexto, será executada a criação das imagens de métricas. Para a criação da imagem de FA, no módulo “Diffusion Tensor Scalar Measurements” define-se os seguintes parâmetros (Figura 4.11):

- *Input Volume* – dti
- *Output Volume* – Create New Volume → Rename... → asegFinal
- Estimation Parameters – *Fractional Anisotropy*

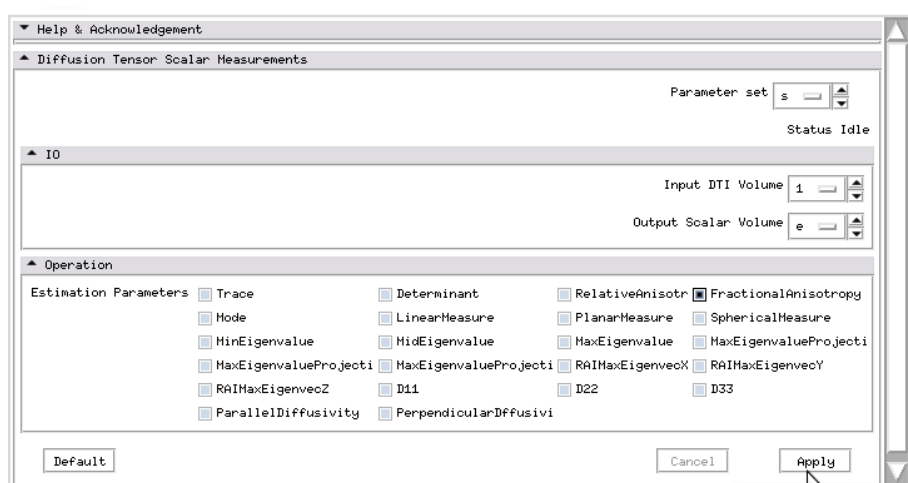


Figura 4.11 Representação do módulo para criação da imagem de FA na aplicação 3D Slicer.

Os ficheiros com os dados estatísticos sobre as métricas foram criados no módulo *LabelStatistics*. Como *Input Grayscale Volume* seleciona-se a imagem de FA criada anteriormente, como *Input LabelMap* seleciona-se o ficheiro de segmentação correjido (ASEG ou WMPARC). Depois de executar o módulo é praticável visualizar os dados estatísticos dessa métrica em cada *label* – Figura 4.12 e exportar esses dados para um ficheiro de texto.

Input Grayscale Volume: d..a

Input Labelmap: aseg_Final

Apply

Label	Count	Volume (mm ³)	Min	Max	Mean	StdDev
0	884920	7079338,937876	0,000000	1,224740	0,004777	0,031985
1	4488	35903,893180	0,000000	0,779908	0,148347	0,110397
2	38636	309087,080418	0,000000	1,223574	0,297661	0,181144
3	10196	81567,757323	0,000000	1,224528	0,183224	0,128937
4	1019	8151,975747	0,000000	0,875795	0,211581	0,166242
5	725	5799,982744	0,000000	0,921207	0,200680	0,152100
6	666	5327,984148	0,000000	0,664358	0,190157	0,139398

Save to file

Figura 4.12 Visualização das estatísticas FA nas labels do ficheiro de segmentação aseg

4.4.2 Cálculo das estatísticas das fibras

A extração das estatísticas das métricas anteriormente apresentado é realizada a partir das imagens escalares. Na secção 2.5 observa-se que é possível a extração das estatísticas partindo das fibras resultantes das tratografias usando DTI *Fiber Tracts Statistics* (tal como

acontece com a aplicação *MatLab* – secção 4.3). Neste fluxo, os dados estatísticos também podem ser retirados através da aplicação *DTI Fiber Tracts Statistics* – secção 4.3.

Capítulo 5

BrainCat

“There is a plenty of evidence that clinical informatic applications can [...] enhance patient outcomes to reduce costs and provide access to knowledge” (William R 2002)

Os fluxos de processamento apresentados anteriormente referem uma forma de efetuar um processamento da MRI estrutural e da DTI e do correção entre eles.

Desses fluxos, será escolhido um que será automatizado e inserido na aplicação *BrainCat*. Esta aplicação foi desenvolvida para possibilitar de forma automatizada uma análise multimodal para vários sujeitos.

O primeiro passo dessa escolha passa pela análise de dados das métricas resultantes. Deste modo, é possível descartar fluxos. Os outros critérios de escolha variam de acordo com vários parâmetros como a fácil implementação, minimizar procedimentos manuais ou o *output* escolhido.

Todos os fluxos exigem uma iteração grande com o utilizador que necessita de grande gasto de recursos de tempo, e para a análise dos vários casos, torna-se numa tarefa muito morosa. Além disso, o utilizador necessita de conhecimentos sobre as várias ferramentas a manusear.

Sugere-se uma solução que possa juntar todas as aplicações de *software* necessárias para o pré-processamento, correção e posterior análise. Como quase todas as ferramentas podem ser executadas por linha de comandos, facilmente poder-se-ia elaborar um script que efetuasse que seguisse o fluxo escolhido. No entanto, essa opção será pouco atrativa para os utilizadores e será necessário uma maior exploração para conhecimento da aplicação por parte do utilizador, pois não será tão intuitiva para os profissionais de saúde na área imagiologia como uma interface gráfica.

5.1 Escolha do fluxo

Partindo de cada fluxo obtém-se os dados das várias métricas da DTI nas várias estruturas do cérebro – *labels*. A forma de obter esses dados é definida pelos fluxos expostos anteriormente e apresentados na Tabela 5.1.

Com a execução dos fluxos, é possível a obtenção de dados estatísticos sobre as métricas. Optou-se por escolher um número limitado de estruturas de modo que a análise de dados seja mais simples. Estas análises foram repetidas por quatro sujeitos.

As estruturas escolhidas foram:

- Caudal Médio Frontal esquerdo do gyrus (Caudal MF esq)
- Caudal Médio Frontal direito do gyrus (Caudal MF dir)

- Corpo Caloso Posterior (CC posterior)
- Corpo Caloso Médio Posterior (CC M. Posterior)
- Corpo Caloso Central (CC Central)
- Corpo Caloso Médio Anterior (CC M. Anterior)
- Corpo Caloso Anterior (CC Anterior)

O corpo caloso foi uma das estruturas escolhidas por se tratar de uma estrutura característica e utilizada frequentemente noutros estudos (Huang et al. 2005; Lebel et al. 2010; Hasan et al. 2011). A escolha destas estruturas permite a utilização dos dois ficheiros de segmentação resultantes do FreeSurfer: ASEG e WMPARC.

Tabela 5.1 Listagens das diferentes aplicações utilizadas para os processamentos necessários à análise multimodal

Métodos	Reconstrução e Segmentação T1	Correção movimentos	Cálculo tensores	Corregisto e reamostragem	Computação e visualização da tratografia	Cálculo das estatísticas
Método 1	FreeSurfer	FreeSurfer – dtrecon	DTK	FreeSurfer/FSL - dt-recon/ mri_vol2vol	DTK/TrackVis	TrackVis
Método 2	FreeSurfer	DTIPrep (Gtract)	Slicer - DWI to DTI Estimation	Slicer - Brains Fit/ Resample DTI/Scalar/ DWI Volume	Slicer - Labelmap Seeding	MatLab
Método 3	FreeSurfer	Gtract	Slicer - DWI to DTI Estimation	Slicer - Brains Fit/ Resample DTI/Scalar/DWI Volume	Slicer - Labelmap Seeding	Slicer - Label Statistics
Método 4	FreeSurfer	Gtract	Slicer - DWI to DTI Estimation	Slicer - Brains Fit/ Resample DTI/Scalar/DWI Volume	Slicer - Labelmap Seeding	DTI Fiber Tracts Statistics

Os dados das Tabela A.1-10 apresentam a média de FA e MD, dos 10 sujeitos, usando cada método (Tabela 5.1) para as estruturas do corpo caloso e o caudal médio frontal (esquerdo e direito).

No gráfico da Figura 5.1 observa-se a média e desvio padrão do valor de FA de cada caso para cada estrutura, em cada metodologia, e verifica-se que os dados resultantes dos vários fluxos não diferem muito uns dos outros. Observa-se que os valores de FA do método 1 estão mais afastados dos outros métodos, podendo dever-se à diferente computação da tratografia, uma vez que a aplicação (*DTK*) usada neste procedimento difere para os outros 3 métodos, e os algoritmos usados neste procedimento pelo *DTK* são diferentes dos do *Slicer*. No entanto, não se pode concluir que este método terá que ser excluído, pois seria necessário efetuar testes estatísticos avançados e realizar outros fluxos que utilizem o *DTK* como aplicação de cálculo de tensores para verificação dos valores.

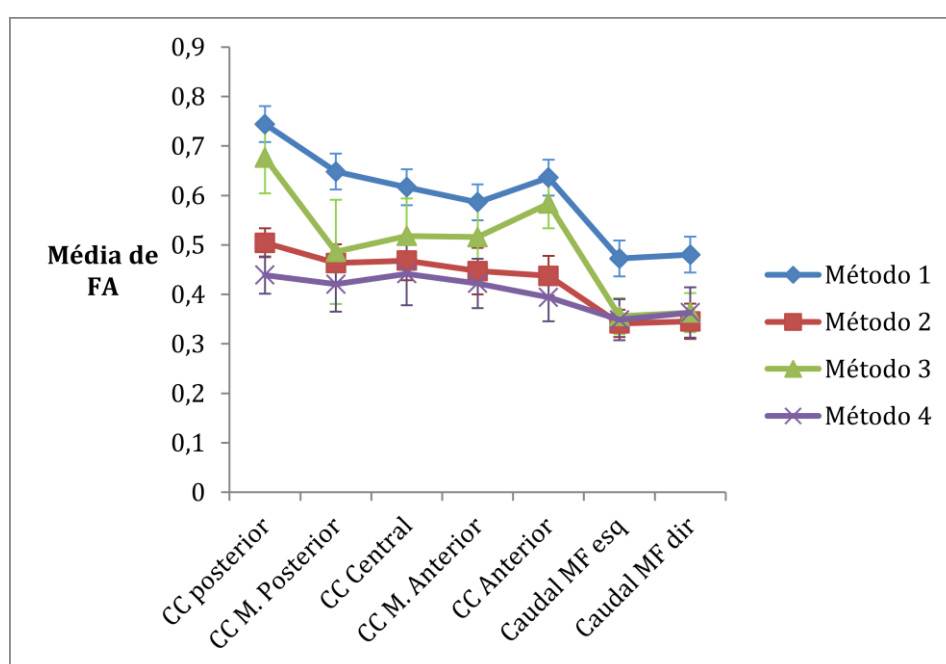


Figura 5.1 Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão de FA para cada fluxo (método) e para cada *label*.

Por isso, a escolha do fluxo de trabalho irá basear-se noutros parâmetros, como o cumprimento dos objetivos propostos.

Por esse motivo, os fluxos propostos devem utilizar aplicações de utilização livre. O segundo fluxo proposto, como utiliza o *MatLab* (um *software* restrito), não é o ideal por não cumprir todos os objetivos.

O fluxo de trabalho que utiliza o *TrackVis* também não é ideal do ponto de vista da flexibilidade para uma automatização total. Esta ferramenta funciona unicamente por interface gráfica, ou seja, todos os processos de seleção de *labels* e de tratografias seriam executados com a

iteração direta do utilizador com essa aplicação. Isso impossibilita a criação de uma aplicação que automatize todo o processo. No caso do terceiro fluxo tal também acontece, mas unicamente, na visualização das estatísticas das imagens escalares usando o *Slicer* (havendo outro método de extração das estatísticas das métricas através das fibras).

Como o primeiro fluxo exige maior interação entre o utilizador e a aplicação (*TrackVis*) tornando o processo muito moroso quando existem muitos casos, então o fluxo escolhido para empregar na aplicação a ser criada será o que utiliza o *Gtract*, *Slicer* e *DTI Fiber Tracts Statistics* (Método 4).

5.2 Organização do *BrainCat*

BrainCat é uma aplicação já existente para facilitar as análises multimodais do cérebro. Será criado um módulo da ferramenta *BrainCat* de forma que esta contenha uma ferramenta que permita a análise das imagens DTI com Volumetria.

A inserção de um módulo que traduza o fluxo escolhido no *BrainCat* deve-se ao facto deste já ter uma abordagem multimodal. Além disso, a programação desta aplicação é feita em Objective-C, uma linguagem de programação específica do sistema operativo MacOS que oferece uma interface amigável e de simples execução ao utilizador. A plataforma utilizada neste trabalho é uma das ideais pois as aplicações usadas no fluxo só estão desenvolvidas para sistemas MacOS e Linux.

A base do *BrainCat* encontra-se na sua estrutura: interface, estudo, caso e as várias modalidades (Figura 5.2). O primeiro passo de interação com esta aplicação é a escolha de uma diretoria (Botão: **Open** (Figura 5.9)) que representa um estudo, dentro dessa haverá outras que representam cada caso retratando cada sujeito, dentro de cada caso existem as aquisições das várias modalidades efetuadas ao sujeito.

Os casos do estudo apresentados são adicionados à tabela *Subjects*, onde podem ser seleccionados um ou mais casos dependendo da função pretendida.

A criação do módulo consiste na inserção de novas *Tab Views* que contenham as funcionalidades que são necessárias para a execução do fluxo de trabalho. Além disso, ainda serão inseridas funcionalidades de forma que o utilizador altere os parâmetros de escolha, execução e observação.

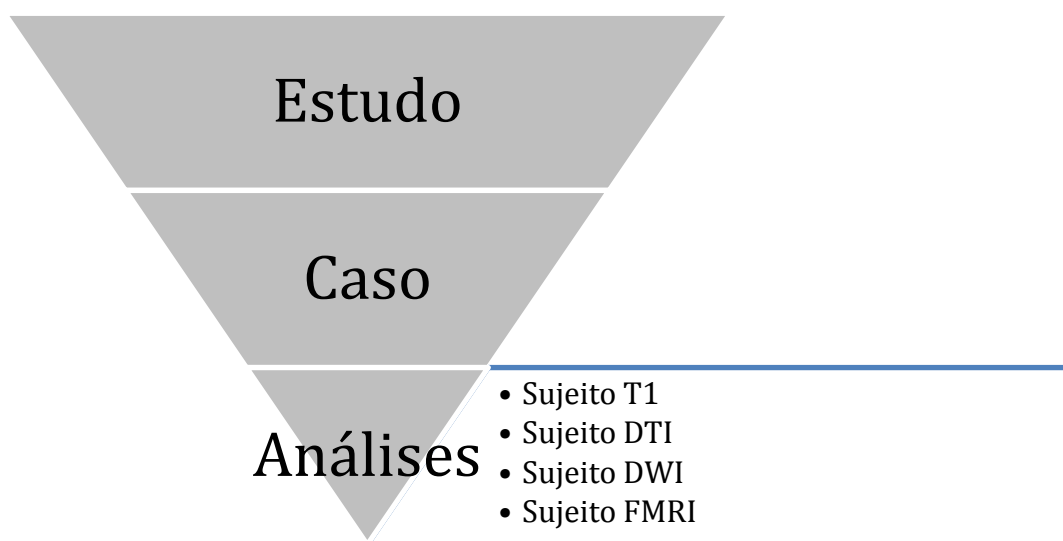


Figura 5.2 Representação da estrutura do *BrainCat*

A primeira fase do fluxo será a reconstrução e segmentação das imagens T1 MRI, a segunda fase consiste no correção e extração das estatísticas. Para estas duas fases serão inseridas duas *Tab Views* na aplicação *BrainCat*.

A organização do *BrainCat* divide-se em conectividade, estudo, caso e estudo da modalidade (e.g. T1Study, DTIStudy, etc) (Figura 5.2). A classe da conectividade interliga as funções do estudo e de cada caso com as funções seleccionadas pelo utilizador na interface gráfica. O estudo contém os casos e cada caso contém uma classe relativa a cada modalidade.

Ao adicionar o estudo é necessário que a diretoria seleccionada tenha uma estrutura de diretorias pré-definidas. O nome das diretorias varia com o tipo de aquisições feitas, do seguinte modo:

- Imagens DICOM T1: *MRIDCM*
- Imagens DICOM T2: *T2DCM*
- Imagens DICOM DTI: *DTIDCM*

Ao adicionar um estudo a aplicação verifica se todas as diretorias dos sujeitos são válidas. Quando não existe um caso que não tem algum tipo de aquisição, uma janela de aviso aparece (Figura 5.3). De notar que o *BrainCat* também efetua outras análises usando outras aquisições (como fMRI).

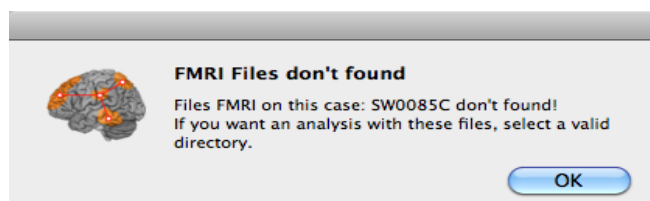


Figura 5.3 Janela de aviso quando os ficheiros das funcionais não existem

As diretorias criadas pelo módulo criado são duas (*DWL_DTI* e *slicer*). A primeira refere-se à imagem da DTI e o que resulta das funções relacionadas com esta: correção dos artefactos, cálculo de tensores, computação da baseline e cálculo das imagens das métricas. Na segunda diretoria são criadas as imagens relacionadas com o correção, as transformadas, as tratografias e o ficheiro de estatísticas das métricas.

As diretorias de cada aplicação utilizada (*Slicer*, *FreeSurfer*, *Gtract* e *DTI Fiber Analysis*) são as definidas por defeito, ou seja, estão localizadas na diretoria *Aplicações*. No entanto, é possível seleccionar outra diretoria através da opção *Ambiente* no menu (Figura 5.4).

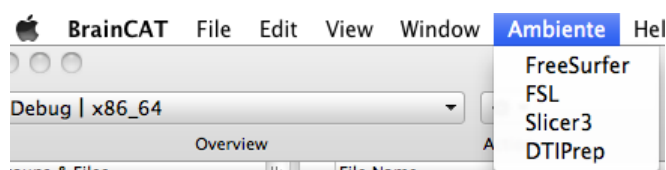


Figura 5.4 Item do menu para alterar os caminhos das aplicações

5.3 Reconstrução da T1 MRI

Uma janela de visualização (Figura 5.9) relacionada com a reconstrução das imagens estruturais foi criada na aplicação *BrainCat*. Esta *Tab View* permite a execução da primeira parte do fluxo que consiste na reconstrução utilizando o FreeSurfer.

1) Reconstrução

O botão: **1.Structural Reconstruction** permite a reconstrução total do sujeito usando o comando do *FreeSurfer*: *recon_all*. Como se trata de um processo moroso, é praticável executá-lo para os casos seleccionados. Se nenhum caso for seleccionado, uma mensagem de erro relacionada com a não selecção de um caso aparecerá (Figura 5.5). Se não houver ficheiros DICOM da estrutural T1, outra mensagem aparecerá (Figura 5.6).

Tratando-se de um processo muito moroso, muitas vezes o sujeito é reconstruído num computador externo, sendo que a diretoria do sujeito do *FreeSurfer* não se encontra na máquina do *BrainCat*.

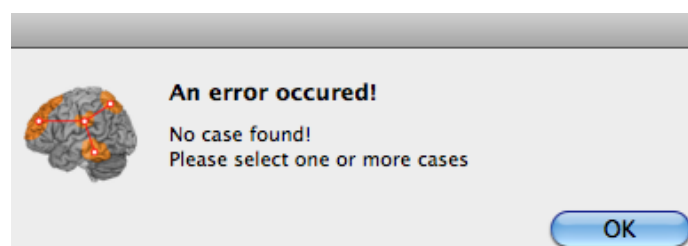


Figura 5.5 Janela de aviso quando nenhum caso é selecionado

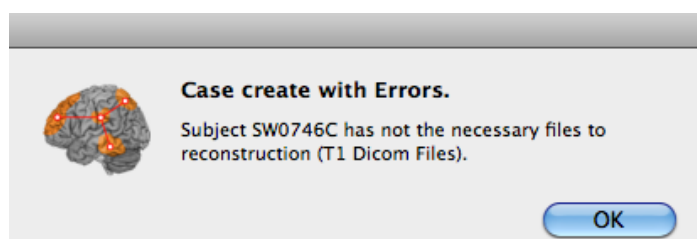


Figura 5.6 Apresentação da janela de aviso quando não existem ficheiros necessários

Nessas ocorrências seleciona-se a diretoria relativa ao sujeito na pasta *FreeSurfer* (botão: **1.Import FreeSurfer Case**). Com esta opção seleciona-se uma diretoria ou menciona-se que esta se encontra na localização por defeito (na diretoria dos sujeitos do FreeSurfer) – Figura 5.7.

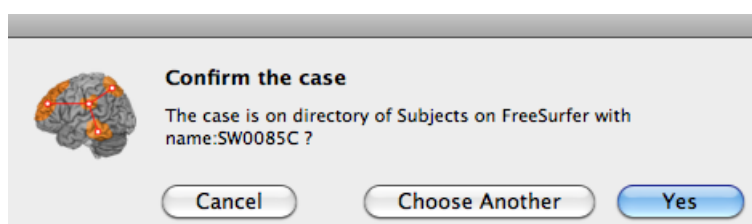


Figura 5.7 Apresentação da janela de confirmação se a diretoria do casos reconstruídos encontra-se na diretoria do FreeSurfer

Um a um, os casos, já com a reconstrução efetuada, podem ser corrigidos utilizando o fluxo apresentado na secção 2.5, este fluxo encontra-se na página Web do FreeSurfer que será aberta automaticamente no *browser* da máquina após o utilizador conceder autorização após a reconstrução dos casos (Figura 5.8). As etapas do fluxo são representadas na janela por caixas que contêm os botões e valores referentes aos parâmetros a definir.

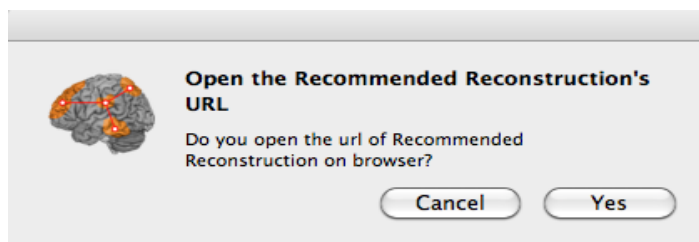


Figura 5.8 Apresentação da janela de confirmação se o utilizador quer abrir o browser com o guia proposto para as correções da reconstrução

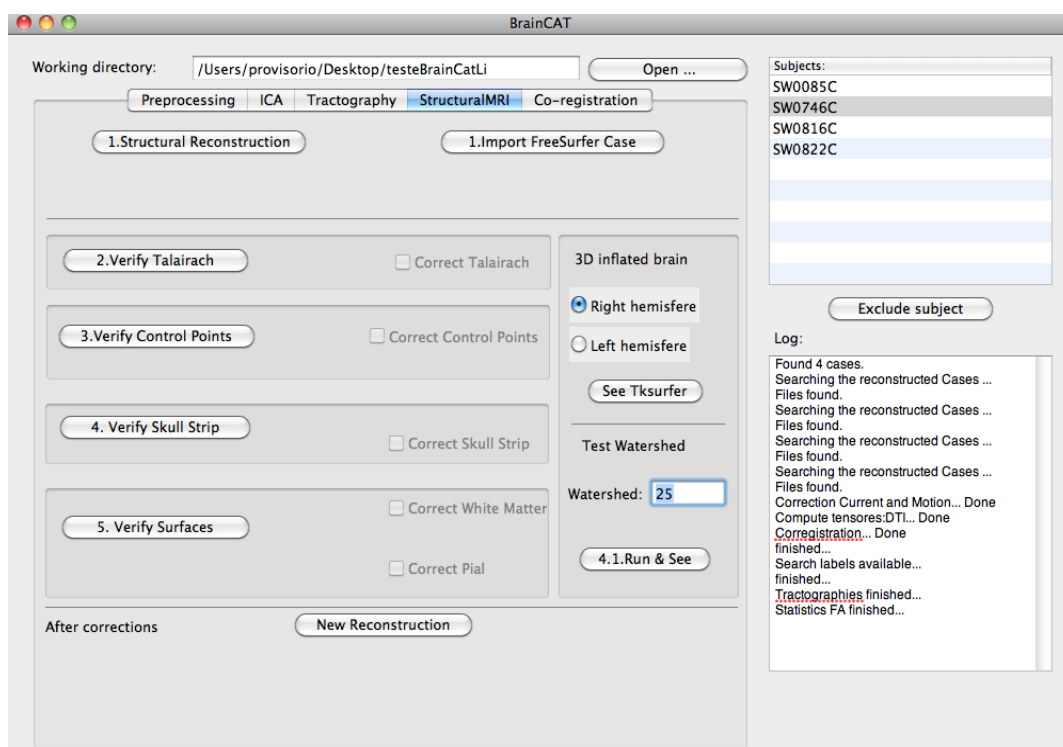


Figura 5.9 Janela de visualização do pré-processamento T1 no *BrainCat*.

2) Correção

A primeira fase da correção consiste na verificação do alinhamento da imagem da transformada de *Talairach* (botão: **2. Verify Talairach**), se o alinhamento não estiver correto é necessário corrigir (selecionar **Correct Talairach**) e efetuar a reconstrução (botão: **New Reconstruction**). Para todas as correções o procedimento é semelhante, à exceção da verificação da remoção do crânio. Neste caso, ao verificar que o processo de reconstrução não executou bem os valores de *watershed*, é necessário introduzir o valor na caixa de texto (o valor por defeito é 25, o valor por defeito do algoritmo usado na reconstrução). Ao alterar este valor e executar o comando referente ao *watershed* (botão: **Run & See**) é necessário então selecionar **Correct Skull Strip** e efetuar uma nova reconstrução (botão: **New Reconstruction**).

Para melhor visualizar as verificações observa-se o cérebro inflado através da ferramenta *Tksurfer* (botão: **See Tksurfer**).

Para cada etapa da correção a ferramenta *tkmedit* é carregada com diferentes imagens dependendo do processo. De modo a seguir a *pipeline* sugerida, um botão só está ativo se o procedimento anterior foi verificado, por exemplo, a verificação da remoção do crânio só é possível se a verificação dos pontos de controlo ocorrer e não necessitar de correções. Além disso, só é exequível selecionar a correção se a verificação ocorrer. De notar, ainda, que a correção só é efetuada caso a caso, por isso, só é praticável corrigir um caso selecionado, se tal não se verificar, uma mensagem de erro aparecerá avisando para selecionar um só caso.

Após a reconstrução e posterior correção, uma janela de aviso aparece anunciado a reconstrução do caso (Figura 5.10), e com estes procedimentos é possível utilizar os ficheiros resultantes (e.g. ficheiros de segmentação e do cérebro sem crânio) para o correção e extração das estatísticas.

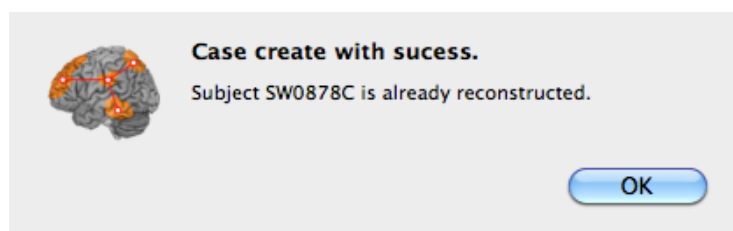


Figura 5.10 Janela de informação quando o processo de reconstrução termina

5.4 Corregisto e extração das estatísticas

Para a computação dos tensores, correção e extração das estatísticas das métricas da DTI usando as imagens estruturais e de difusão, foi criada uma janela de visualização (Figura 5.12) na aplicação *BrainCat*.

Para a segunda parte do fluxo, que utiliza aplicações como o *Slicer* e outras já integradas nele (*Gtract* e *DTI Fiber Statistics*). A versão *Slicer* 4.0 foi utilizada nesta aplicação. Para acesso aos módulos existentes pela linha de comandos é necessário executar o Comando (5.1):

```
/Applications/Slicer-4.1.1/Slicer.app/Contents/cli-      (5.1)
modules/<Módulo> <Parametros>
```

Para execução de todas as etapas desta parte do fluxo é necessária a seleção de um ou mais casos na tabela *Subjects*. A fase anterior do fluxo (reconstrução) é necessária para o correção e apresenta erro caso haja alguma atividade sem os casos reconstruídos. De notar, que o utilizador não necessita de passar pela fase de correção da reconstrução se estes já estiverem corrigidos, bastando para tal indicar a diretoria do caso reconstruído.

1) Computação do correção

Para execução deste fluxo a primeira fase consiste na correção das correntes de *Foucault* e dos movimentos (selecionar: ***Motion & Eddy current correct***), no cálculo de tensores (selecionar: **Compute Tensors**) e no correção (selecionar: **Co-registration**). Após a seleção destes processos, estes são executados (botão: **1.Compute**). Para verificar se o correção foi bem efetuado é possível abrir o *Slicer* com os ficheiros de segmentação (*ASEG* e *WMPARC*) e a *baseline* carregados (botão: **1.1.Compare**). Este passo permite verificar visualmente se os resultados obtidos do correção foram os pretendidos. No caso de o utilizador selecionar mais que um sujeito para correção, uma janela de informação (Figura 5.11) aparecerá indicando se utilizador pretende iniciar o *Slicer* com o caso especificado.

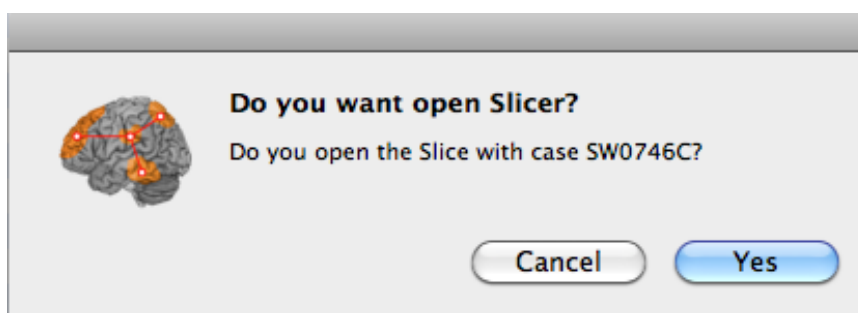



Figura 5.11 Apresentação da janela de confirmação se o utilizador quer abrir o Slicer com o caso exibido

2) Seleção de labels e Tratografia

Ao selecionar a segmentação alvo (*ASEG* ou *WMPARC*), a tabela fornecerá a lista de todas as *labels* e respetivo nome da região anatómica, correspondentes a esse ficheiro de segmentação. Na área dedicada às *labels*, é possível a seleção destas (tabela: **label number**) usando as opções de seleção e remoção (botões: ). As *labels* que são alvo de análise serão expostas na tabela do lado.

O passo seguinte é a criação de tratografias (botão: **3.Create Tractography**). Os parâmetros da criação de tratografias são os definidos também pelo *Slicer*. Assim, o utilizador pode definir

se a grelha ao acaso e se o espaço de Index são ativados, e caso este último não seja definido o espaço entre os passos da criação da tratografia (***Seed Spacing***), que por defeito é 2 mm. Também é possível definir os critérios de início e paragem da criação das fibras, tais como, o raio da curvatura mínimo (***Stopping Curvature***) e o FA mínimo (***Fractional Anisotropy Stopping Value***). Os pontos sementes (*seed points*) da tratografias pertencem às ROI's definidas pelas labels selecionadas. Após a criação das tratografias estas são visualizadas na aplicação do *Slicer*. O botão: **See tracts on Slicer** abre o *Slicer* com as tratografias das *labels* criadas, que de modo semelhante ao passo anterior, abre o *Slicer* com um caso de cada vez, perguntando ao utilizador se pretende que esta ferramenta seja carregada com as tratografias (Figura 5.11).

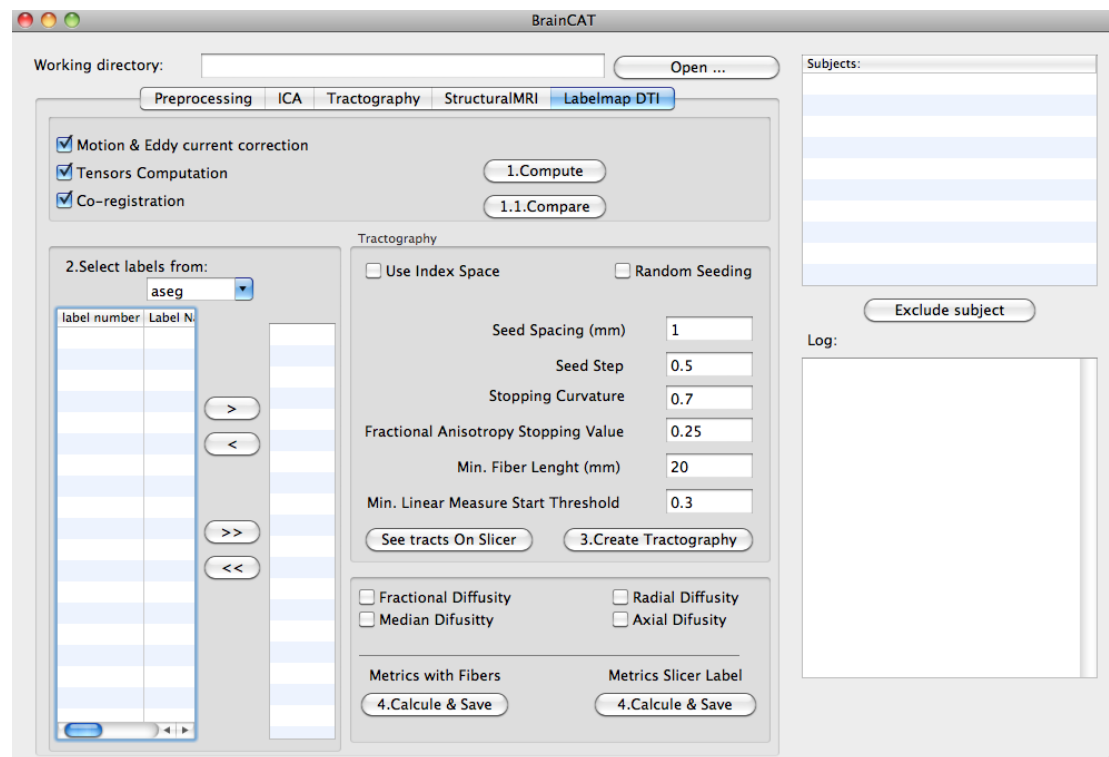


Figura 5.12 Janela de visualização do correção

3) Extração das estatísticas

Existem duas formas de extrair as estatísticas, uma utilizando as tratografias e outra utilizando o ficheiro das métricas da DTI criadas. Para as duas formas é permitido a extração das estatísticas relativas ao FA, MD, Difusividade Radial (perpendicular) e Difusividade Axial (paralela)

Primeiro, é necessário escolher a métrica (ou as métricas) que se pretende para efetuar as medições, de seguida é possível o cálculo através das fibras das tratografias criadas (botão:

4.Calcule & Save na caixa *Metric with Fibers*). Este comando cria os ficheiros de dados relativos à estatística em cada fibra de cada tratografia, e automaticamente, calcula a média, o máximo e o mínimo relativo à tratografia de cada *label*. Após o cálculo dos valores, a aplicação coloca-os juntamente com a identificação da *label*, separadas por vírgula, num ficheiro de texto. Logo, existirá um ficheiro com as estatísticas por métrica e segmentação pretendida.

Ao utilizar o método de extração das métricas através do ficheiro da métrica criada (botão: **4.Calcule & Save** na caixa *Metric with Slicer Label*), o módulo essencial a essa execução não pode ser acedido por linha de comandos, o utilizador terá que extrair os dados de forma não automática. Para esses passos, criou-se uma janela adicional que explica os passos a seguir no *Slicer* (Figura 5.13).

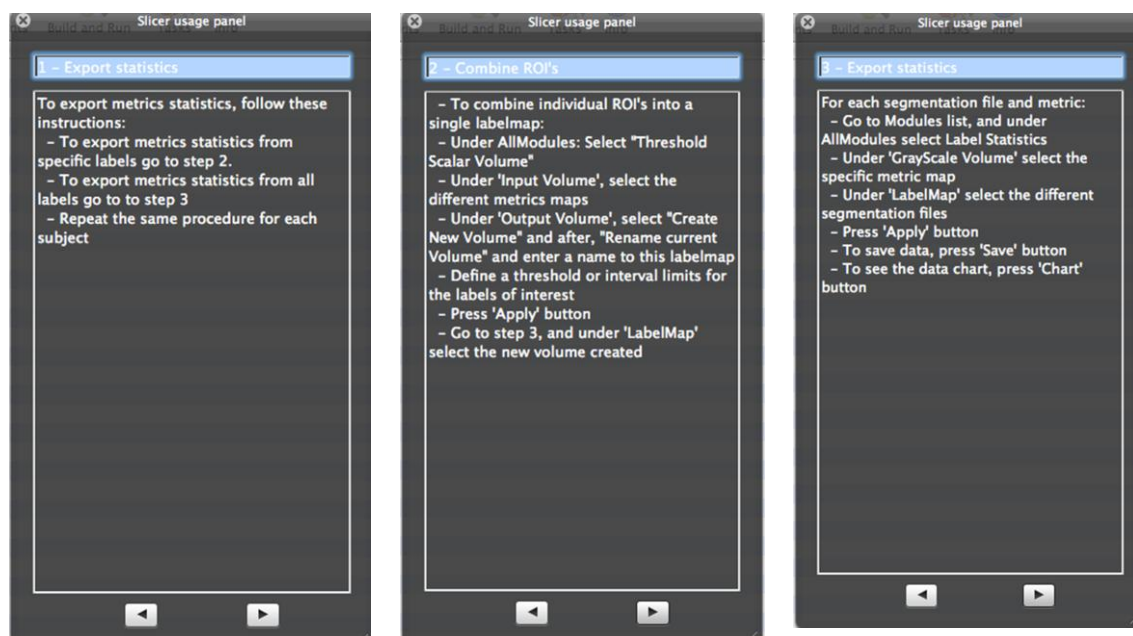


Figura 5.13 Apresentação da descrição dos procedimentos para obter as estatísticas usando o Slicer

Capítulo 6

Conclusões e Perspetivas futuras

"Knowledge is of no value unless you put it into practice."

(Anton Chekhov)

As análises multimodais são importantes para o diagnóstico e para o estudo do cérebro, sendo um procedimento recente e cada vez mais utilizado em neuroimagem. No entanto, para o uso destas análises é necessário o uso e conhecimento avançado de diversas tecnologias informáticas. Neste trabalho, estas ferramentas informáticas foram analisadas de forma a criar um fluxo de trabalho que permitisse o correio das imagens DTI com as correspondentes imagens de volumetria.

6.1 Conclusões

Nas primeiras secções da dissertação foram descritas as várias aplicações utilizadas nos processos de correio, assim como, os fluxos de trabalho possíveis usando essas mesmas ferramentas. Os fluxos foram descritos etapa-a-etapa, de forma padronizada e estruturada de modo a processar os dados das imagens volumétricas e das imagens DTI. Verificou-se que, para a execução dos fluxos foi necessária uma grande interação do utilizador provocando um grande dispêndio de tempo o que torna o processo muito moroso e complexo.

Um dos objetivos deste trabalho passava pela escolha de um fluxo automatizado que permitisse a inserção numa aplicação, ou seja que minimizasse a interação com o utilizador. Em todos os fluxos, a aplicação *FreeSurfer* foi a escolhida para o pré-processamento da estrutural, já que se trata de uma ferramenta bem desenvolvida e robusta. Para além dessa aplicação, um dos fluxos utiliza as ferramentas *FSL* e *TrackVis*. No entanto, o *TrackVis* não permite a execução por linha de comandos, impossibilitando a sua inclusão numa aplicação de automatização de fluxos de trabalho. O segundo fluxo utiliza as ferramentas *DTIPrep*, *Slicer* e *MatLab* para a execução dos processos, mas, visto que o *MatLab* não é de utilização livre, não é praticável a sua inclusão numa aplicação de automatização de fluxos livre como a que se pretende desenvolver e disponibilizar. No terceiro fluxo utilizou-se as aplicações *Gtract*, *Slicer* e *DTI Fiber Tracts Statistics*. O *Gtract* é um comando incluído no *DTIPrep* que permite o pré-processamento das imagens DTI, a ferramenta da *DTI Fiber Tracts Statistics* permite a análise estatística das fibras produzidas no *Slicer*. Este último fluxo, como exige o mínimo de interação com o utilizador quando executado em linha de comandos e utiliza *software* livre, foi o escolhido para inclusão na aplicação desenvolvida.

No quinto capítulo deste trabalho foi apresentado o módulo da aplicação *BrainCat* que implementa o fluxo de processamento selecionado. Este módulo foi construído em duas partes,

uma refere o pré-processamento das imagens de volumetria ou seja, reconstrução das imagens ponderadas T1, utilizando a ferramenta *recon-all* do *FreeSurfer*. A segunda parte expõe o pré-processamento da DTI, o cálculo dos tensores, o correção, a reconstrução de tratografias e o cálculo de estatísticas. A aplicação é o produto resultante da investigação efetuada na análise multimodal das imagens da MRI Estrutural e da DTI, que trata e parametriza de forma simples e intuitiva numa só interface o pré-processamento e o correção das imagens volumétricas e da DTI. A aplicação desenvolvida tanto permite o processamento simultâneo das imagens de um grupo de sujeitos como de um só sujeito.

De notar que, devido ao constante desenvolvimento das ferramentas utilizadas é de prever o surgimento de novas versões e de novas funcionalidades, não invalidando no entanto, o fluxo de trabalho selecionado e implementado na aplicação desenvolvida.

Esta automatização dos processos de análise multimodal facilita o trabalho dos clínicos e consequentemente, leva um melhoramento de diagnósticos. A aplicação desenvolvida como resultado deste trabalho leva a uma diminuição do nível de conhecimento técnico das diferentes aplicações.

6.2 Trabalho Futuro

Apesar de todas as funcionalidades apresentadas, existem ainda algumas arestas que poderão ser trabalhadas quer ao nível do desenvolvimento do fluxo de trabalho quer ao nível do desenvolvimento da aplicação *BrainCat*. Além disso, um possível projeto complementar seria a inclusão de análises multimodais com outras técnicas da neuroimagem (e.g. TC e PET) na aplicação *BrainCat*.

Como a interoperabilidade acarreta menos problemas devido a compatibilidades, apesar de algumas aplicações usadas não funcionarem em todos os Sistemas Operativos (SO), um trabalho a desenvolver será o desenvolvimento de um fluxo multiplataforma. O mesmo acontece com a aplicação *BrainCat*, que só executa em equipamentos com o SO MacOS, podendo no futuro ser implementado noutros sistemas operativos.

Para validação dos fluxos de processamento, seria de interesse efetuar uma análise estatística extensiva dos dados resultantes de cada fluxo de forma a saber se apresentam resultados consistentes. Futuramente, poder-se-ão realizar testes junto dos utilizadores, para comparar o tempo e a eficácia do fluxo de trabalho com e sem o *BrainCat*.

Referências

- 3D Slicer, 2012. 3D Slicer. Available at: <http://www.slicer.org/> [Accessed October 15, 2012].
- 3D Slicer, 2010. GTRACT V4. Available at: http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/GTRACT_V4 [Accessed October 15, 2012].
- Analysis Group, 2012. FSL - FslWiki. Available at: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/> [Accessed October 15, 2012].
- Avram, A.V., Guidon, A. & Song, A.W., 2010. Myelin water weighted diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 53(1), pp.132–8.
- Basser, P.J. & Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of magnetic resonance B*, 111(3), pp.209–219.
- Beaulieu, C., 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*, 15(7-8), pp.435–55.
- Brett, M. et al., 2001. Using the talairach atlas with the MNI template. *NeuroImage*, 13(6), p.85.
- Brewer, J.B., 2009. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behavioural neurology*, 21(1), pp.21–8.
- Brown, M. & Semelka, R., 2003. *MRI: basic principles and applications Third.*, New Jersey: Wiley-Liss.
- Buntin, M.B. et al., 2011. The benefits of health information technology: a review of the recent literature shows predominantly positive results. *Health Affairs*, 30(3), pp.464–471.
- Buxton, R., 2009. *Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques Second.*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Cerasa, A., Cherubini, A. & Peran, P., 2012. Multimodal MRI in neurodegenerative disorders. *Neurology research international*, 2012, p.2.
- Chaudhry, B. et al., 2006. Systematic Review: Impact of Health Information Technology on Quality, Efficiency, and Costs of Medical Care. *Annals of Internal Medicine*, 144(10), pp.742–752.
- Dale, A.M., Fischl, B. & Sereno, M.I., 1999. Cortical Surface-Based Analysis I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), pp.179–194.

- Fischl, B. et al., 2004. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), pp.11–22.
- Fjell, A.M. et al., 2008. The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *NeuroImage*, 42(4), pp.1654–68.
- Frisoni, G.B. et al., 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*, 6(2), pp.67–77.
- Friston, K.J. et al., 2006. Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images Karl J Friston et al., eds., Academic Press.
- Fritzsche, K.H. et al., 2012. MITK Diffusion Imaging. *Methods of information in medicine*, 51(5), pp.441–8.
- Giedd, J.N., 2004. Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), pp.77–85.
- Gil, V.M.S. & Geraldês, C.F.G.C., 1987. Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, metodos e aplicações, Coimbra: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Grant, P.E., 2004. Structural MR imaging. *Epilepsia*, 45 Suppl 4, pp.4–16.
- Hagmann, P. et al., 2006. Understanding diffusion MR imaging techniques : From scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 26(Special Issue), pp.S205–S223.
- Hasan, K.M. et al., 2011. A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools. *Comput. Biol. Med.*, 41(12), pp.1062–1072.
- Hodneland, E. et al., 2012. Automated approaches for analysis of multimodal MRI acquisitions in a study of cognitive aging. *Computer methods and programs in biomedicine*, 106(3), pp.328–41.
- Huang, H. et al., 2005. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *NeuroImage*, 26(1), pp.195–205.
- Kannan, S.R. & Pandiyarajan, R., 2009. Effective Fuzzy C-mean Clustering Technique for Segmentation of T1-T2 Brain MRI. 2009 International Conference on Advances in Recent Technologies in Communication and Computing, 0(3), pp.537–539.

- Kingsley, P.B., 2006. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics : Part I . Tensors , Rotations , and Eigenvectors. Concepts In Magnetic Resonance, 28A(14), pp.17–25.
- Klauschen, F. et al., 2009. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. Human brain mapping, 30(4), pp.1310–27.
- Lebel, C., Caverhill-Godkewitsch, S. & Beaulieu, C., 2010. Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography. Neurolmage, 52(1), pp.20–31.
- Madden, D.J. et al., 2009. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. Journal of Cognitive Neuroscience, 21(2), pp.289–302.
- Martinos Center for Biomedical Imaging, 2012a. FreeSurfer. Available at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> [Accessed October 15, 2012].
- Martinos Center for Biomedical Imaging, 2012b. RecommendedReconstruction - Free Surfer Wiki. Available at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/RecommendedReconstruction> [Accessed October 15, 2012].
- Martinos Center for Biomedical Imaging, 2012c. Tracula. Available at: Martinos Center for Biomedical Imaging [Accessed October 15, 2012].
- Martinos Center for Biomedical Imaging, 2008. dt_recon. Available at: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/dt_recon [Accessed October 15, 2012].
- McGuinness, S.M., 2007. Book reviews: Health Care Informatics:A SkillsBased Resource. American Journal of Pharmaceutical Education, 71(2), pp.341–70.
- Mohammadi, S. et al., 2010. Correcting eddy current and motion effects by affine whole-brain registrations: evaluation of three-dimensional distortions and comparison with slice-wise correction. Magnetic resonance in Medicine, 64(4), pp.1047–56.
- Mori, S. & Zhang, J., 2006. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. Neuron, 51(5), pp.527–39.
- Mori, S. & van Zijl, P.C.M., 2002. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. NMR in biomedicine, 15(7-8), pp.468–80.
- Moser, E. et al., 2009. Magnetic resonance imaging methodology. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 36 Suppl 1, pp.S30–41.

- NAMIC, 2012. Projects:RegistrationLibrary:RegLib C29. National Alliance for Medical Image Computing. Available at: http://www.namic.org/Wiki/index.php/Projects:RegistrationLibrary:RegLib_C29 [Accessed October 15, 2012].
- NITRC, 2011. DWI/DTI Quality Control Tool: DTIPrep. Available at: <http://www.nitrc.org/plugins/mwiki/index.php/dtiprep:MainPage> [Accessed October 15, 2012].
- Pieper, S., Halle, M. & Kikinis, R., 2004. 3D SLICER. In Proceedings of the 1st IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro. Arlington: IEEE, pp. 632–635.
- Reuter, M. et al., 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), pp.1402–18.
- Ruopeng Wang & Van J. Wedeen, 2012. TrackVis. Available at: <http://www.trackvis.org/> [Accessed October 18, 2012].
- Studholme, C., 2008. Dense feature deformation morphometry: Incorporating DTI data into conventional MRI morphometry. *Medical image analysis*, 12(6), pp.742–51.
- Suetens, P., 2009. *Fundamentals of Medical Imaging*, Cambridge University Press.
- Thomason, M.E. & Thompson, P.M., 2011. Diffusion imaging, white matter, and psychopathology. *Annual review of clinical psychology*, 7, pp.63–85.
- Veugen, L., 2010. *Image Registration Techniques, Benchmarking, Strategy*, Boston, MA, USA.
- Wang, Y. et al., 2011. DTI registration in atlas based fiber analysis of infantile Krabbe disease. *NeuroImage*, 55(4), pp.1577–1586.
- West, J., Warntjes, J.B.M. & Lundberg, P., 2012. Novel whole brain segmentation and volume estimation using quantitative MRI. *European radiology*, 22(5), pp.998–1007.
- Westlye, L.T. et al., 2010. Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex*, 20(9), pp.2055–2068.
- William R, H., 2002. Medical informatics: Improving health care through information. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288(16), pp.1955–1958.

Apêndices

Apêndice A. Tabelas de Resultados dos Fluxos

Em cada uma destas estruturas é apresentado o valor mínimo, máximo, médio e o desvio padrão de FA e MD em cada um dos fluxos.

As Tabela A.1-10 apresentam os resultados de FA e MD obtidos para cada sujeito pelo fluxo de trabalho utilizando os métodos 1, 2, 3 e 4 – Tabela 5.1).

Tabela A.1 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 1

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,6483	0,5367	0,7785	0,4582
	CC M. Posterior	0,5538	0,4977	0,5752	0,4685
	CC Central	0,5889	0,4868	0,5919	0,4440
	CC M. Anterior	0,5736	0,4841	0,6092	0,4318
	CC Anterior	0,5625	0,4506	0,5650	0,4072
	Caudal MF esq	0,4302	0,3494	0,3771	0,4111
	Caudal MF dir	0,4446	0,3606	0,3521	0,3914
MD	CC Posterior	0,00073	0,00078	0,00069	0,00082
	CC M. Posterior	0,00077	0,00082	0,00091	0,00084
	CC Central	0,00080	0,00089	0,00081	0,00081
	CC M. Anterior	0,00073	0,00078	0,00084	0,00081
	CC Anterior	0,00069	0,00081	0,00098	0,00077
	Caudal MF esq	0,00073	0,00079	0,00071	0,00080
	Caudal MF dir	0,00071	0,00078	0,00071	0,00079
VOLUME Cerebral (m3)		1279562			

Tabela A.2 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 2

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,6455	0,5352	0,7990	0,4317
	CC M. Posterior	0,5521	0,4741	0,6308	0,4925
	CC Central	0,5325	0,4938	0,6107	0,4465
	CC M. Anterior	0,5087	0,4542	0,5609	0,4314
	CC Anterior	0,5029	0,4559	0,6409	0,4293
	Caudal MF esq	0,3890	0,3367	0,3623	0,2989
	Caudal MF dir	0,3915	0,3405	0,3799	0,3941
MD	CC Posterior	0,00082	0,00084	0,00078	0,00089
	CC M. Posterior	0,00080	0,00086	0,00082	0,00079
	CC Central	0,00078	0,00080	0,00082	0,00082
	CC M. Anterior	0,00080	0,00082	0,00084	0,00087
	CC Anterior	0,00078	0,00082	0,00088	0,00081
	Caudal MF esq	0,00080	0,00081	0,00078	0,00082
	Caudal MF dir	0,00078	0,00080	0,00078	0,00080
VOLUME Cerebral (m3)		1329061			

Tabela A.3 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 3

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,6296	0,5424	0,5899	0,4938
	CC M. Posterior	0,5621	0,5303	0,3525	0,3779
	CC Central	0,5592	0,5046	0,4781	0,4345
	CC M. Anterior	0,5237	0,4503	0,3825	0,4081
	CC Anterior	0,5575	0,4567	0,6249	0,4098
	Caudal MF esq	0,4437	0,3597	0,3082	0,3731
	Caudal MF dir	0,4400	0,3682	0,3508	0,4131
MD	CC Posterior	0,00077	0,00082	0,00082	0,00083
	CC M. Posterior	0,00074	0,00077	0,00081	0,00075
	CC Central	0,00077	0,00078	0,00080	0,00075
	CC M. Anterior	0,00078	0,00079	0,00088	0,00076
	CC Anterior	0,00072	0,00079	0,00082	0,00083
	Caudal MF esq	0,00076	0,00077	0,00083	0,00074
	Caudal MF dir	0,00074	0,00076	0,00079	0,00080
VOLUME Cerebral (m3)		1309512			

Tabela A.4 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 4

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,6685	0,5216	0,7225	0,4766
	CC M. Posterior	0,5475	0,4565	0,4830	0,4380
	CC Central	0,5734	0,4370	0,5277	0,3941
	CC M. Anterior	0,5558	0,4250	0,5497	0,4230
	CC Anterior	0,5836	0,4659	0,6295	0,4011
	Caudal MF esq	0,4088	0,3476	0,4019	0,3506
	Caudal MF dir	0,4078	0,3482	0,4053	0,3651
MD	CC Posterior	0,00080	0,00090	0,00077	0,00088
	CC M. Posterior	0,00088	0,00090	0,00090	0,00084
	CC Central	0,00085	0,00110	0,00092	0,00092
	CC M. Anterior	0,00087	0,00100	0,00088	0,00088
	CC Anterior	0,00076	0,00090	0,00092	0,00088
	Caudal MF esq	0,00077	0,00080	0,00075	0,00081
	Caudal MF dir	0,00076	0,00080	0,00077	0,00080
VOLUME Cerebral (m3)		1458559			

Tabela A.5 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 5

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,8580	0,4988	0,6829	0,4451
	CC M. Posterior	0,7073	0,4658	0,5576	0,4662
	CC Central	0,7172	0,5121	0,5953	0,5870
	CC M. Anterior	0,6073	0,5177	0,5878	0,5127
	CC Anterior	0,7322	0,5071	0,6508	0,4983
	Caudal MF esq	0,4844	0,3740	0,3842	0,3992
	Caudal MF dir	0,5602	0,3983	0,4129	0,4097
MD	CC Posterior	0,00063	0,00084	0,00084	0,00084
	CC M. Posterior	0,00082	0,00079	0,00087	0,00081
	CC Central	0,00075	0,00073	0,00088	0,00071
	CC M. Anterior	0,00090	0,00073	0,00092	0,00070
	CC Anterior	0,00072	0,00076	0,00080	0,00073
	Caudal MF esq	0,00075	0,00071	0,00067	0,00072
	Caudal MF dir	0,00069	0,00071	0,00066	0,00071
VOLUME Cerebral (m3)		1549863			

Tabela A.6 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 6

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,8308	0,4852	0,6654	0,4277
	CC M. Posterior	0,7433	0,4340	0,4389	0,4510
	CC Central	0,6738	0,4592	0,5103	0,4344
	CC M. Anterior	0,6556	0,4594	0,5990	0,4212
	CC Anterior	0,7292	0,4326	0,5428	0,3470
	Caudal MF esq	0,6001	0,3397	0,3495	0,3451
	Caudal MF dir	0,5953	0,3281	0,3771	0,3317
MD	CC Posterior	0,00075	0,00090	0,00089	0,00087
	CC M. Posterior	0,00092	0,00104	0,00117	0,00084
	CC Central	0,00103	0,00093	0,00104	0,00087
	CC M. Anterior	0,00107	0,00089	0,00084	0,00087
	CC Anterior	0,00078	0,00085	0,00093	0,00086
	Caudal MF esq	0,00084	0,00089	0,00078	0,00082
	Caudal MF dir	0,00081	0,00087	0,00079	0,00085
VOLUME Cerebral (m3)		1380160			

Tabela A.7 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 7

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,6184	0,4622	0,5919	0,3897
	CC M. Posterior	0,4781	0,3882	0,3367	0,3539
	CC Central	0,4390	0,3819	0,4140	0,3666
	CC M. Anterior	0,4078	0,3447	0,4182	0,3474
	CC Anterior	0,4343	0,3727	0,5010	0,3508
	Caudal MF esq	0,3784	0,2697	0,2853	0,2741
	Caudal MF dir	0,3469	0,2680	0,2825	0,2590
MD	CC Posterior	0,00081	0,00094	0,00099	0,00093
	CC M. Posterior	0,00108	0,00113	0,00125	0,00121
	CC Central	0,00122	0,00099	0,00116	0,00091
	CC M. Anterior	0,00120	0,00100	0,00113	0,00094
	CC Anterior	0,00107	0,00093	0,00112	0,00090
	Caudal MF esq	0,00087	0,00089	0,00086	0,00089
	Caudal MF dir	0,00092	0,00096	0,00090	0,00085
VOLUME Cerebral (m3)		1212222			

Tabela A.8 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 8

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,856423	0,484402	0,672272	0,4437
	CC M. Posterior	0,824534	0,484364	0,588488	0,4564
	CC Central	0,708612	0,475166	0,5446	0,48043
	CC M. Anterior	0,712764	0,444307	0,522433	0,394601
	CC Anterior	0,781953	0,415309	0,553851	0,37474
	Caudal MF esq	0,667498	0,346186	0,384521	0,330195
	Caudal MF dir	0,645713	0,355354	0,389193	0,398354
MD	CC Posterior	0,000748	0,000836	0,000849	0,000837
	CC M. Posterior	0,000772	0,000777	0,000862	0,000769
	CC Central	0,000885	0,000765	0,000929	0,000743
	CC M. Anterior	0,000958	0,000791	0,00089	0,000773
	CC Anterior	0,0008	0,000831	0,000868	0,000779
	Caudal MF esq	0,000804	0,000756	0,000724	0,000759
	Caudal MF dir	0,000803	0,000753	0,000727	0,000751
VOLUME Cerebral (m3)		1413756			

Tabela A.9 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 9

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,8564	0,4844	0,6723	0,4437
	CC M. Posterior	0,8245	0,4844	0,5885	0,4564
	CC Central	0,7086	0,4752	0,5446	0,4804
	CC M. Anterior	0,7128	0,4443	0,5224	0,3946
	CC Anterior	0,7820	0,4153	0,5539	0,3747
	Caudal MF esq	0,6675	0,3462	0,3845	0,3302
	Caudal MF dir	0,6457	0,3554	0,3892	0,3984
MD	CC Posterior	0,00075	0,00084	0,00085	0,00084
	CC M. Posterior	0,00077	0,00078	0,00086	0,00077
	CC Central	0,00089	0,00077	0,00093	0,00074
	CC M. Anterior	0,00096	0,00079	0,00089	0,00077
	CC Anterior	0,00080	0,00083	0,00087	0,00078
	Caudal MF esq	0,00080	0,00076	0,00072	0,00076
	Caudal MF dir	0,00080	0,00075	0,00073	0,00075
VOLUME Cerebral (m3)		1396159			

Tabela A.10 Valores da média de FA e MD relativos ao sujeito 10

		Método 1	Método 2	Método 3	Método 4
FA	CC Posterior	0,8285	0,5075	0,6284	0,4557
	CC M. Posterior	0,6870	0,4553	0,3772	0,3448
	CC Central	0,6665	0,4936	0,3828	0,4606
	CC M. Anterior	0,6039	0,4813	0,4423	0,4877
	CC Anterior	0,6944	0,4394	0,5791	0,3926
	Caudal MF esq	0,4814	0,3547	0,3640	0,3526
	Caudal MF dir	0,5172	0,3701	0,3630	0,3711
MD	CC Posterior	0,00065	0,00089	0,00090	0,00086
	CC M. Posterior	0,00095	0,00096	0,00108	0,00109
	CC Central	0,00090	0,00081	0,00111	0,00077
	CC M. Anterior	0,00093	0,00081	0,00108	0,00075
	CC Anterior	0,00082	0,00091	0,00083	0,00083
	Caudal MF esq	0,00075	0,00080	0,00070	0,00081
	Caudal MF dir	0,00073	0,00079	0,00067	0,00078
VOLUME Cerebral (m3)		1652540			

Apêndice B. Organização dos Ficheiros de Output do *BrainCat*

O módulo do *BrainCat* criado para a análise multimodal da DTI e Volumetria incorpora várias aplicações como já foi mencionado. Essas ferramentas criam diversos ficheiros com diferentes formatos. É necessário uma organização de ficheiros para que se o utilizador pretender visualizar ou necessitar de alguns ficheiros, saber onde se encontra.

Existem duas diretorias, *DWI/DTI* e *slicer*, criadas em cada pasta correspondente a cada caso, representadas na Tabela B.1 e Tabela B.2, respetivamente.

Tabela B.1 Conteúdo da diretoria *DWI_DTI*

DTI_DWI	dwi.nhdr	Ficheiro de difusão convertido para formato NRRD
	dwi_ec.nhdr	Ficheiro <i>dwi.nhdr</i> com as correntes de Foucault e movimentos corrigidos.
	dti.nhdr	A imagem de tensores calculada através de <i>dwi_ec.nhdr</i> .
	dti_base.nrrd	Ficheiro de baseline
	mask.nrrd	A máscara aplicada ao ficheiro <i>dti.nhdr</i> .
	<métrica>.nhdr	Ficheiro da métricas criadas a partir da DTI. <i>nhdr</i>

Tabela B.2 Conteúdo da diretoria *slicer*

slicer	brain.nii.gz	Ficheiro <i>brain.mgz</i> resultante do FreeSurfer convertido no formato NRRD
	asegnii.gz	Ficheiro <i>asegm.gz</i> resultante do FreeSurfer convertido no formato NRRD
	wmparc.nii.gz	Ficheiro <i>wmparc.mgz</i> resultante do FreeSurfer convertido no formato NRRD
	ASEGFinal.nhdr	O ficheiro <i>asegnii.gz</i> correlistado no espaço DTI
	wmparcFinal.nhdr	O ficheiro <i>wmparc.nii.gz</i> correlistado no espaço DTI
	T2_baseUnmasked.nrrd	Ficheiro <i>T2.nhdr</i> correlistado no espaço DTI
	transform1.tfm	Transformada do correlisto T2 no DTI
	T2_base.nrrd	Ficheiro <i>T2_baseUnmasked.nrrd</i> com a máscara aplicada
	T1_base.nrrd	Ficheiro <i>brain.nii.gz</i> correlistado no espaço DTI usando <i>T2_base.nrrd</i> .
	transform2.tfm	Transformada da correlistação do <i>brain.nii.gz</i> no espaço DTI usando <i>T2_base.nrrd</i> .
	<label><segmentação>.vtp	Ficheiros de tratografia correspondentes à label <label> e ao ficheiro de segmentação <segmentação>.
	<label><segmentação><metrica>.fvp	Ficheiro das estatísticas da <metrica> de cada fibra na tratografia <label><segmentação>.vtp
	stats<metrica>.txt	Ficheiro da média, máximo e mínimo dos ficheiros <label><segmentação><metrica>.fvp